Postverlagsort Berlin

ZEITSCHRIFT
FÜR
KINDERHEILKUNDE

BEGRÜNDET VON
H. FINKENSTEIN · L. LANGSTEIN · M. v. PFAUNDLER
C. v. PIRQUET · B. SALGE

HERAUSGEGEBEN VON

PH. BAMBERGER, HEIDELBERG
C. BENNHOLDT-THOMSEN, KÖLN
R. DEGKWITZ, NEW YORK
W. KELLER, FREIBURG I. BR.
H. KLEINSCHMIDT, HONNEF/RH.
H. RIETSCHEL, WÜRZBURG
E. ROMINGER, FREIBURG I. BR.
B. DE RUDDER, FRANKFURT A. M.
A. WISKOTT, MÜNCHEN

85. BAND, 2. HEFT
MIT 33 TEXTABBILDUNGEN
(ABGESCHLOSSEN AM 2. FEBRUAR 1961)

SPRINGER-VERLAG
BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG
1961

Z. Kinder-
heilk.

Preis DM 21,80

Zeitschrift für Kinderheilkunde

Begründet 1910. Herausgegeben von H. FINKELSTEIN, E. FREUDENBERG, L. LANGSTEIN, M. v. PFAUNDLER, C. v. PIRQUET, B. SALGE, B. DE RUDDER, W. KELLER, R. DEGKWITZ, E. ROMINGER u. a. Berlin, Springer.

Die Zeitschrift erscheint nach Maßgabe des eingehenden Materials zur Ermöglichung rascher Veröffentlichung zwanglos in einzeln berechneten Heften, die zu Bänden vereinigt werden.

Manuskripte nehmen entgegen:

Professor *Dr. C. Bennholdt-Thomsen*, Köln, Universitätskinderklinik,

Professor *Dr. Dr. h. c. E. Rominger*, Freiburg i. Br., Bergleweg 4,

Professor *Dr. B. de Rudder*, Frankfurt a. M.-Süd 10, Ludwig-Rehn-Str. 14.

Der Autor erhält einen Unkostenersatz von DM 20,— für den 16seitigen Druckbogen, jedoch im Höchstfalle DM 60,— für die Arbeit.

Grundsätzlich dürfen nur Arbeiten eingereicht werden, die vorher weder im Inland noch im Ausland veröffentlicht worden sind. Der Autor verpflichtet sich, sie auch nachträglich nicht an anderer Stelle zu publizieren. Mit der Annahme des Manuskriptes und seiner Veröffentlichung durch den Verlag geht das Verlagsrecht für alle Sprachen und Länder einschließlich des Rechts der photomechanischen Wiedergabe oder einer sonstigen Vervielfältigung an den Verlag über. Jedoch wird gewerblichen Unternehmen für den innerbetrieblichen Gebrauch nach Maßgabe des zwischen dem Börsenverein des Deutschen Buchhandels e. V. und dem Bundesverband der Deutschen Industrie abgeschlossenen Rahmenabkommens die Anfertigung einer photomechanischen Vervielfältigung gestattet. Wenn für diese Zeitschrift kein Pauschalabkommen mit dem Verlag vereinbart worden ist, ist eine Wertmarke im Betrage von DM 0,30 pro Seite zu verwenden. *Der Verlag läßt diese Beträge den Autorenverbänden zufließen.*

Die Mitarbeiter erhalten von ihrer Arbeit zusammen 40 Sonderdrucke unentgeltlich.

Bei Arbeiten aus Instituten, Kliniken usw. ist eine Erklärung des Direktors oder eines Abteilungsleiters beizufügen, daß er mit der Publikation der Arbeit aus dem Institut bzw. der Abteilung einverstanden ist und den Verfasser auf die Aufnahmebedingungen aufmerksam gemacht hat.

Im Interesse der unbedingt gebotenen Sparsamkeit wollen die Herren Verfasser auf knappste Fassung ihrer Arbeiten und Beschränkung des Abbildungsmaterials auf das unbedingt erforderliche Maß bedacht sein.

Springer-Verlag

Heidelberg
Neuenheimer Landstraße 28—30
Fernsprecher 27901
Fernschreiber 04-61723

Berlin-Wilmersdorf
Heidelberger Platz 3
Fernsprecher 830301
Fernschreiber 01-83319

85. Band

Inhaltsverzeichnis

2. Heft

Seite

HAFERLAND, W., Hämangiomatose im Pfortadergebiet als Kasabach-Merrittsches Syndrom. Mit 6 Textabbildungen 125

THEILE, H., u. J. DIECKHOFF, Tierexperimentelle Untersuchungen zur Wirkung von Periston N auf die Bilirubin-Encephalopathie. Mit 2 Textabbildungen 141

FUHRMANN, W., Zur Deutung der Atypien der rechtsventrikulären Erregungsausbreitung im Elektrokardiogramm des Kindes. Mit 5 Textabbildungen 154

RAVE, I., u. H. RODECK, Untersuchungen zur Frage der Tag-Nacht-Schwankungen des Blutzuckers im Kindesalter. Mit 5 Textabbildungen 161

SCHLANGE, H., Vergleichende klinische Untersuchungen mit psychologischen Tests. IV. Mitteilung. Elektrencephalogramm und Baumtest von K. KOCH sowie Intelligenztests und zusammenfassende Betrachtungen über die vergleichenden Untersuchungen. Mit 5 Textabbildungen 176

BOEHNCKE, H., u. W. LENZ, Ullrich-Turner-Syndrom bei zwei Schwestern. Mit 4 Textabbildungen 197

ROMAHN, A., W. BURMEISTER u. J. B. MAYER, Papierchromatographische Untersuchung des Aminosäuregehalts von Bacterium bifidum. Mit 1 Textabbildung 210

HÖVELS, O., O. G. THILENIUS u. S. JORDAN, Untersuchungen zum Calcium- und Phosphatstoffwechsel Frühgeborener. II. Mitteilung. Der Einfluß des Angebotes, der Grundnahrung und des Calcium-Phosphorquotienten der Zufuhr auf die Phosphorretention. Mit 5 Textabbildungen 217

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, daß solche Namen im Sinn der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

Essentielle Hypertonie

Ein internationales Symposion

Veranstaltet mit Unterstützung der CIBA in Bern, 7.—10. Juni 1960

Leitung: Professor Dr. François Reubi, Bern

Herausgegeben von Dr. Klaus Dietrich Bock, Basel,
und Priv.-Dozent Dr. Paul Cottier, Bern

Mit 81 Abbildungen. VIII, 421 Seiten 8°. 1960. Ganzleinen DM 33,80

Das Buch erscheint gleichzeitig in einer deutschen und einer englischen Ausgabe

ZUR INFORMATION

Anläßlich eines vom 7.—10. Juni 1960 in Bern abgehaltenen Symposions haben 37 hervorragende Sachkenner aus Europa, Nord- und Südamerika in einer Reihe von Referaten und in ausführlicher Diskussion den gegenwärtigen Stand der Forschung auf diesem so vielschichtigen Gebiet umrissen und die zahlreichen noch offenen Probleme aufgezeigt. Wesen, Verlauf und Prognose der unbehandelten essentiellen Hypertonie wurden ebenso behandelt wie aktuelle Probleme des Mineralstoffwechsels, der Endokrinologie, der Pathophysiologie und der experimentellen Hochdruckforschung. Nach Vorträgen über die Pharmakologie, die Wirkungsmechanismen und den therapeutischen Effekt neuerer hypotensiv wirkender Stoffe aus experimenteller und klinischer Sicht war es jetzt, ein Dezennium nach Einführung wirksamer drucksenkender Medikamente, auch möglich, einen Überblick über den Einfluß dieser Therapie auf die Prognose der essentiellen Hypertonie zu geben. Besonders bemerkenswert ist in diesem Zusammenhang die Mitteilung, daß auch schwerste Hypertoniefälle nach genügend lange fortgesetzter intensiver Behandlung „geheilt" werden, d. h. ohne weitere Medikation normoton bleiben können.

SPRINGER-VERLAG • BERLIN • GÖTTINGEN • HEIDELBERG

Zeitschrift für Kinderheilkunde

Begründet 1910. Herausgegeben von H. Finkelstein, E. Freudenberg, L. Langstein, M. v. Pfaundler, C. v. Pirquet, B. Salge, B. de Rudder, W. Keller, R. Degkwitz, E. Rominger u. a. Berlin, Springer.

Die Zeitschrift erscheint nach Maßgabe des eingehenden Materials zur Ermöglichung rascher Veröffentlichung zwanglos in einzeln berechneten Heften, die zu Bänden vereinigt werden.

Manuskripte nehmen entgegen:

Professor *Dr. C. Bennholdt-Thomsen*, Köln, Universitätskinderklinik,

Professor *Dr. Dr. h. c. E. Rominger*, Freiburg i. Br., Bergleweg 4,

Professor *Dr. B. de Rudder*, Frankfurt a. M.-Süd 10, Ludwig-Rehn-Str. 14.

Der Autor erhält einen Unkostenersatz von DM 20,— für den 16seitigen Druckbogen, jedoch im Höchstfalle DM 60,— für die Arbeit.

Grundsätzlich dürfen nur Arbeiten eingereicht werden, die vorher weder im Inland noch im Ausland veröffentlicht worden sind. Der Autor verpflichtet sich, sie auch nachträglich nicht an anderer Stelle zu publizieren. Mit der Annahme des Manuskriptes und seiner Veröffentlichung durch den Verlag geht das Verlagsrecht für alle Sprachen und Länder einschließlich des Rechts der photomechanischen Wiedergabe oder einer sonstigen Vervielfältigung an den Verlag über. Jedoch wird gewerblichen Unternehmen für den innerbetrieblichen Gebrauch nach Maßgabe des zwischen dem Börsenverein des Deutschen Buchhandels e. V. und dem Bundesverband der Deutschen Industrie abgeschlossenen Rahmenabkommens die Anfertigung einer photomechanischen Vervielfältigung gestattet. Wenn für diese Zeitschrift kein Pauschalabkommen mit dem Verlag vereinbart worden ist, ist eine Wertmarke im Betrage von DM 0,30 pro Seite zu verwenden. *Der Verlag läßt diese Beträge den Autorenverbänden zufließen.*

Die Mitarbeiter erhalten von ihrer Arbeit zusammen 40 Sonderdrucke unentgeltlich.

Bei Arbeiten aus Instituten, Kliniken usw. ist eine Erklärung des Direktors oder eines Abteilungsleiters beizufügen, daß er mit der Publikation der Arbeit aus dem Institut bzw. der Abteilung einverstanden ist und den Verfasser auf die Aufnahmebedingungen aufmerksam gemacht hat.

Im Interesse der unbedingt gebotenen Sparsamkeit wollen die Herren Verfasser auf knappste Fassung ihrer Arbeiten und Beschränkung des Abbildungsmaterials auf das unbedingt erforderliche Maß bedacht sein.

Springer-Verlag

Heidelberg
Neuenheimer Landstraße 28—30
Fernsprecher 27901
Fernschreiber 04-61723

Berlin-Wilmersdorf
Heidelberger Platz 3
Fernsprecher 830301
Fernschreiber 01-83319

85. Band — **Inhaltsverzeichnis** — 2. Heft

Seite

Haferland, W., Hämangiomatose im Pfortadergebiet als Kasabach-Merrittsches Syndrom. Mit 6 Textabbildungen 125

Theile, H., u. J. Dieckhoff, Tierexperimentelle Untersuchungen zur Wirkung von Periston N auf die Bilirubin-Encephalopathie. Mit 2 Textabbildungen 141

Fuhrmann, W., Zur Deutung der Atypien der rechtsventrikulären Erregungsausbreitung im Elektrokardiogramm des Kindes. Mit 5 Textabbildungen 154

Rave, I., u. H. Rodeck, Untersuchungen zur Frage der Tag-Nacht-Schwankungen des Blutzuckers im Kindesalter. Mit 5 Textabbildungen 161

Schlange, H., Vergleichende klinische Untersuchungen mit psychologischen Tests. IV. Mitteilung. Elektrencephalogramm und Baumtest von K. Koch sowie Intelligenztests und zusammenfassende Betrachtungen über die vergleichenden Untersuchungen. Mit 5 Textabbildungen 176

Boehncke, H., u. W. Lenz, Ullrich-Turner-Syndrom bei zwei Schwestern. Mit 4 Textabbildungen 197

Romahn, A., W. Burmeister u. J. B. Mayer, Papierchromatographische Untersuchung des Aminosäuregehalts von Bacterium bifidum. Mit 1 Textabbildung 210

Hövels, O., O. G. Thilenius u. S. Jordan, Untersuchungen zum Calcium- und Phosphatstoffwechsel Frühgeborener. II. Mitteilung. Der Einfluß des Angebotes, der Grundnahrung und des Calcium-Phosphorquotienten der Zufuhr auf die Phosphorretention. Mit 5 Textabbildungen 217

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, daß solche Namen im Sinn der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

Essentielle Hypertonie

Ein internationales Symposion

Veranstaltet mit Unterstützung der CIBA in Bern, 7.—10. Juni 1960

Leitung: Professor Dr. François Reubi, Bern

Herausgegeben von Dr. Klaus Dietrich Bock, Basel,
und Priv.-Dozent Dr. Paul Cottier, Bern

Mit 81 Abbildungen. VIII, 421 Seiten 8°. 1960. Ganzleinen DM 33,80

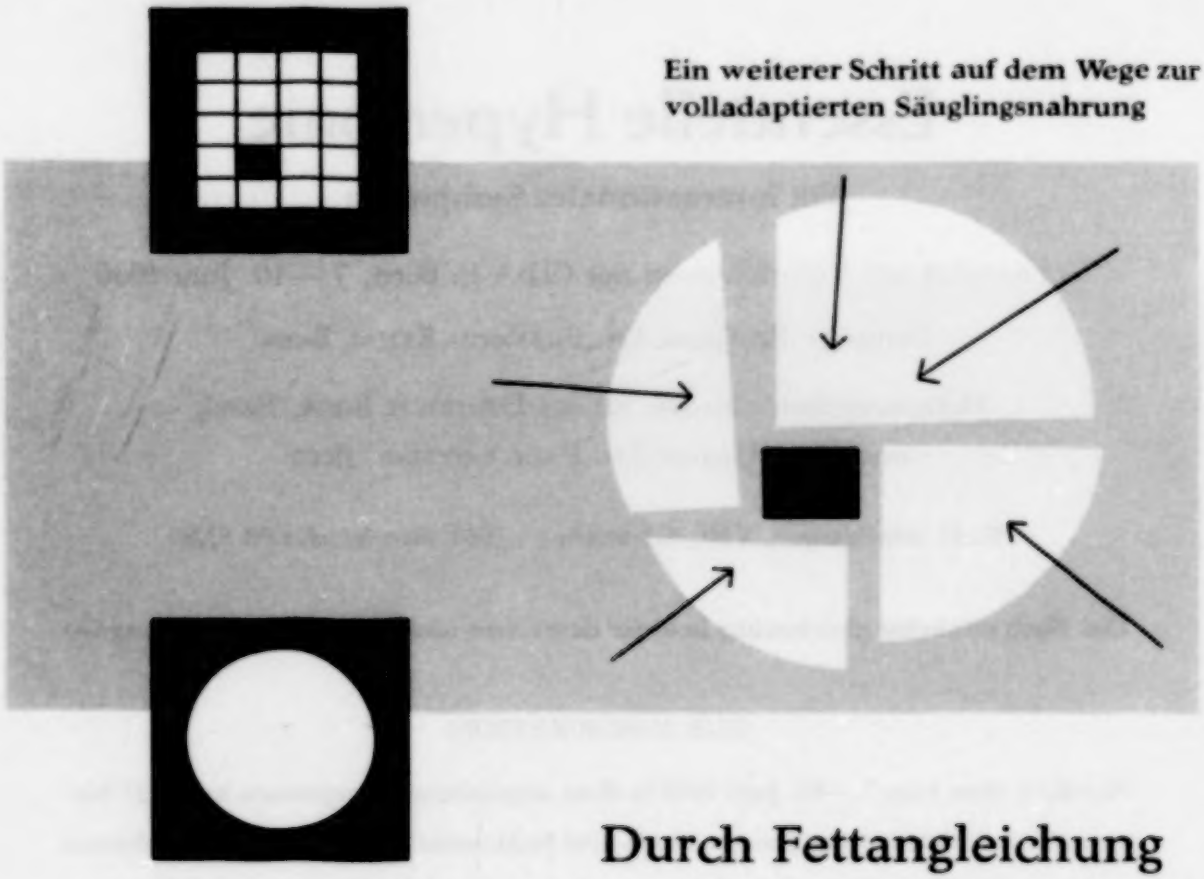
Das Buch erscheint gleichzeitig in einer deutschen und einer englischen Ausgabe

ZUR INFORMATION

Anläßlich eines vom 7.—10. Juni 1960 in Bern abgehaltenen Symposions haben 37 hervorragende Sachkenner aus Europa, Nord- und Südamerika in einer Reihe von Referaten und in ausführlicher Diskussion den gegenwärtigen Stand der Forschung auf diesem so vielschichtigen Gebiet umrissen und die zahlreichen noch offenen Probleme aufgezeigt. Wesen, Verlauf und Prognose der unbehandelten essentiellen Hypertonie wurden ebenso behandelt wie aktuelle Probleme des Mineralstoffwechsels, der Endokrinologie, der Pathophysiologie und der experimentellen Hochdruckforschung. Nach Vorträgen über die Pharmakologie, die Wirkungsmechanismen und den therapeutischen Effekt neuerer hypotensiv wirkender Stoffe aus experimenteller und klinischer Sicht war es jetzt, ein Dezennium nach Einführung wirksamer drucksenkender Medikamente, auch möglich, einen Überblick über den Einfluß dieser Therapie auf die Prognose der essentiellen Hypertonie zu geben. Besonders bemerkenswert ist in diesem Zusammenhang die Mitteilung, daß auch schwerste Hypertoniefälle nach genügend lange fortgesetzter intensiver Behandlung „geheilt" werden, d. h. ohne weitere Medikation normoton bleiben können.

SPRINGER-VERLAG • BERLIN • GÖTTINGEN • HEIDELBERG

Ein weiterer Schritt auf dem Wege zur volladaptierten Säuglingsnahrung



Durch Fettangleichung

bessere Anpassung an die Muttermilch

Während der ersten vier Lebensmonate kann das Frühgeborene nur bis zu 60% und der reife Säugling bis zu 80% des angebotenen Kuhmilchfettes ausnutzen. Das Fett der Frauenmilch wird dagegen schon in der ersten Lebenswoche bis zu 98% ausgewertet. Um zu einer adäquaten Fettretention zu kommen, wird bei der HUMANA-Herstellung der Fettkörper aus vier verschiedenen naturbelassenen Pflanzenölen, reich an ungesättigten Fetisäuren, und einem Teil Süßrahm geformt.
Dieses HUMANA-Fett wird vom Säugling des ersten Trimenons besser resorbiert und ausgenutzt als Kuhmilchfett. Klinisch wird die Fettac aptation durch Verbesserung von Stuhl und Gewichtsansatz meßbar.

Humana

Der Muttermilch getreulich nachgebildet

	Kuhmilch	Frauenmilch	HUMANA
ungesättigte Fettsäuren	40 %	52 %	52 %
gesättigte Fettsäuren	60 %	48 %	48 %
Jodzahl	38	58	58

Die hier angegebenen Zahlen stellen Mittelwerte dar.

Zeitschrift für Kinderheilkunde 85, 125—140 (1961)

Aus dem Pathologischen Institut der Medizinischen Akademie Dresden „Carl Gustav Carus" (Direktor: Prof. Dr. med. habil. H. G. Güttner)

Hämangiomatose im Pfortadergebiet als Kasabach-Merrittsches Syndrom

Von

W. Haferland

Mit 6 Textabbildungen

(Eingegangen am 13. Oktober 1960)

Bekanntlich und doch merkwürdigerweise offenbart die Beobachtung gewohnter Krankheitsbilder auch heute noch plötzlich neue Gesichtspunkte. In den seltensten Fällen handelt es sich dabei um wirklich absolut neue Vorkommnisse. Häufiger bringt gezielte Forschung bedeutsame Einzelbefunde ans Licht, die, wenn sie bewiesen werden, als Fakten unbestritten bleiben.

Nicht immer eindeutig wird allerdings die Zusammenstellung von Befundkombinationen gehandhabt. Aus diesem Boden entwickelt sich gelegentlich eine „Syndromatologie", bei der selbst „monosymptomatische Formen" nicht die Integrität fixierter Syndrome und auch Vorstellungen sprengen können (Polstorff). Deshalb müssen bei Symptomkomplexen Zufälligkeiten von echten Zusammenhängen getrennt werden. Diese aufzufinden, bleibt naturgemäß meist klinische Aufgabe. Trotzdem braucht es nicht von vornherein fruchtlos zu bleiben, sich auch seitens der Pathologie an der Klärung solcher Syndromprobleme zu beteiligen. Dies ist eines der Ziele vorliegender Arbeit. Zum anderen gibt es Befundgruppen, deren bloße Existenz, ganz abgesehen von der möglichen Deutung, um ihrer Seltenheit willen die Veröffentlichung rechtfertigt.

Zu dieser Gruppe zählen Hämangiomatosen im Säuglingsalter. Sommacal hat in jüngster Zeit aus der Weltliteratur seit 1891 nur 10 Fälle zusammenstellen können und veröffentlicht gleichzeitig einen eigenen Kasus als 11. Beobachtung. In diesem Zusammenhang wird die ausführliche klinische Beurteilung eines jeden der 11 Fälle von Sommacal hervorgehoben; er erwähnt aber, um dies vorwegzunehmen, trotz konstant vorkommender Anämie mit Ausnahme seines eigenen Falles niemals die Verhältnisse bezüglich der Thrombocytopeose. Über seine eigene Beobachtung schreibt er: „Thrombocyten immer genügend". Um so merkwürdiger ist es, und deshalb die einleitende Bemerkung über erstmalig veröffentlichte Beobachtungen und plötzlich auftauchende neue

Gesichtspunkte, daß die Pädiatrie seit dem Jahre 1940 über 19 Hämangiomfälle mit Thrombocytopenie verfügt.

Eigene Feststellung: Bettina M., 12 Tage alter Säugling, geb. 15. 12. 1958, gest. 27. 12. 1958.

Klinische Angaben[1]*:* Familienanamnestisch keinerlei Angaben über Hämangiome der Mutter; keine Schwangerschaftsstörungen. Spontangeburt termingerecht. Es muß hervorgehoben werden, daß das Neugeborene während des ersten Lebenstages völlig lebensfrisch war und keinerlei Krankheitssymptome aufwies. Vom 2. Lebenstag an traten jedoch blutige Stühle auf; gleichzeitig entwickelte sich ein ungewöhnlich rasch zunehmender allgemeiner Ikterus. 5 Tage nach der Geburt Aufnahme in die hiesige Kinderklinik.

Auszug aus dem Aufnahmebefund[2]*:* Schwerkrank erscheinendes, 5 Tage altes Neugeborenes. Intensiver Ikterus der Haut und Skleren. Herz, Lunge o. B., Leib gespannt. Leber $3\frac{1}{2}$ Qf., Milz $1\frac{1}{2}$ Qf. Blutbild: Hb 81%, Erythrocyten 3,3 Mill., Reticulocyten 38‰. Thrombocyten 12900. Blutungszeit 3 min 35 sec, Gerinnungszeit 2 min 22 sec. Osmotische Restistenz: Beg. Hämolyse bei 0,42%, kompl. bei 0,20% NaCl. Serum-Bilirubin 16,5 mg-%. Wa.R. ∅. Agglutination auf Listeriose ∅.

Verlauf: Das Befinden war zunächst sehr wechselnd. Da das Kind nicht selbst trank, erfolgte die Ernährung mittels Dauersonde. Die regelmäßig entleerten Stühle waren gelb-breiig, nicht ausgesprochen acholisch. Die Behandlung erfolgte mit Erycin, Prednison, Isolanid; laufenden Gaben von Sauerstoff, Lobelin und Pentedrin sowie täglichen kleinen Bluttransfusionen. Trotz dieser intensiven Therapie verschlechterte sich der Zustand vom 25. 12. 1958 an. Das Kind spuckte immer Blut, das Hämoglobin sank auf 41%, die Erythrocytenzahl auf 1,88 Mill. Die Thrombocytenzahl fiel auf 4000, wodurch auch die schweren Blutungen eine überraschende Erklärung fanden. Unter den Zeichen des Herz-Kreislauf-Versagens verstarb das Kind am 27. 12. 1958.

Sektion: Die Sektion (Sekt.-Nr. 1446/58), Obduzent Dr. Böttger, ergab folgende Befunde (Auszug aus dem Sektionsprotokoll): 52 cm langer, 3050 g schwerer, 12 Tage alter weiblicher Säugling. Intensive Gelbfärbung der Haut und Skleren. Einzelne kleinste Blutungen in der Bauchhaut. Keine Hauthämangiome. Äußerlich keine Mißbildungen.

Beim Eröffnen der Bauchhöhle fallen sofort ausgedehnte dunkelrote Bezirke vor allem der Dünndarmwand, des Mesenterium, des großen Netzes, des retroperitonealen prä- und paraortalen Bindegewebes, des M. iliopsoas beiderseits sowie der Magen- und Gallenblasenwand auf. Pankreas und Nebennieren sind in gleicher Weise betroffen. Im ganzen Pfortadergebiet erfüllen umfangreiche Thrombosen auch kleinere Verzweigungen. Darminhalt grüngelblich, bröcklig bis dünnflüssig, aber nicht blutig. Darmschleimhaut nur an einzelnen Stellen hämorrhagisch durchsetzt. Leber vergrößert, grüngelb, Milz eben unter dem Rippenbogen sichtbar, dunkelrote Farbe, feste Konsistenz. Besonders am Mesenterium sieht man plattenförmige Verdickungen mit massenhaft dunkelroten, knötchenartigen, senfkorngroßen Vorwölbungen, die auch an allen anderen genannten Stellen nachweisbar sind. Beim Einschneiden entleert sich aus ihnen flüssiges Blut. Im kleinen Netz größere Blutungen

[1] Für die Überlassung der Krankengeschichte bin ich Herrn Professor Dr. Dr. Harnapp, Direktor der Kinderklinik der Medizinischen Akademie Dresden, zu Dank verpflichtet.

[2] Mit freundlicher Genehmigung von Herrn Dr. Kleint, Kinderklinik der Medizinischen Akademie Dresden, folge ich hier seinen Darstellungen der klinischen Angaben.

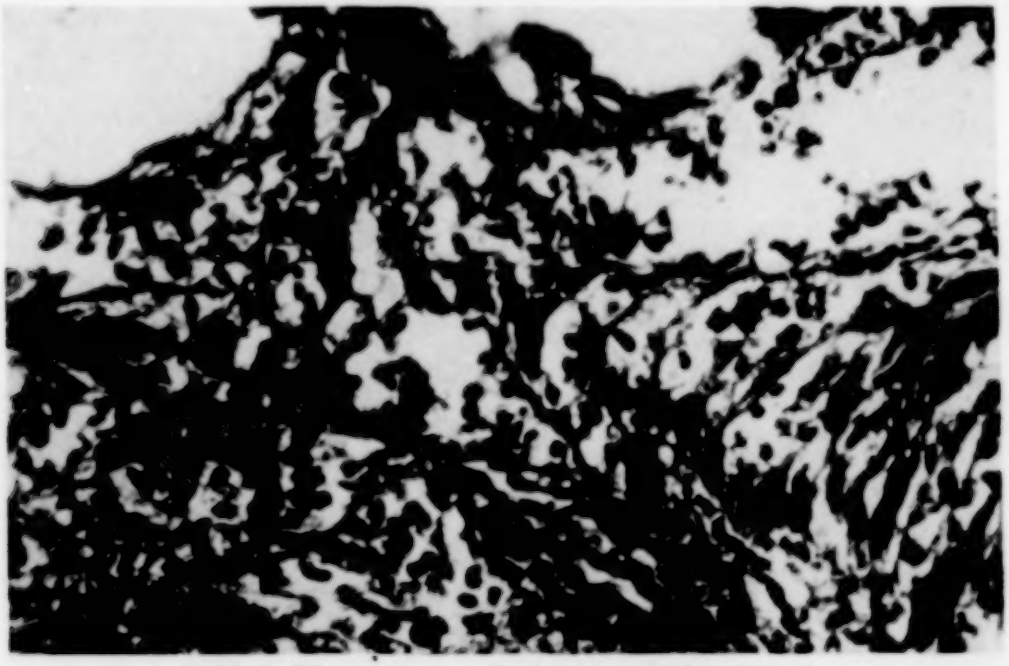


Abb. 1. Dünndarmwand, Reticulinfasergerüst (500mal)

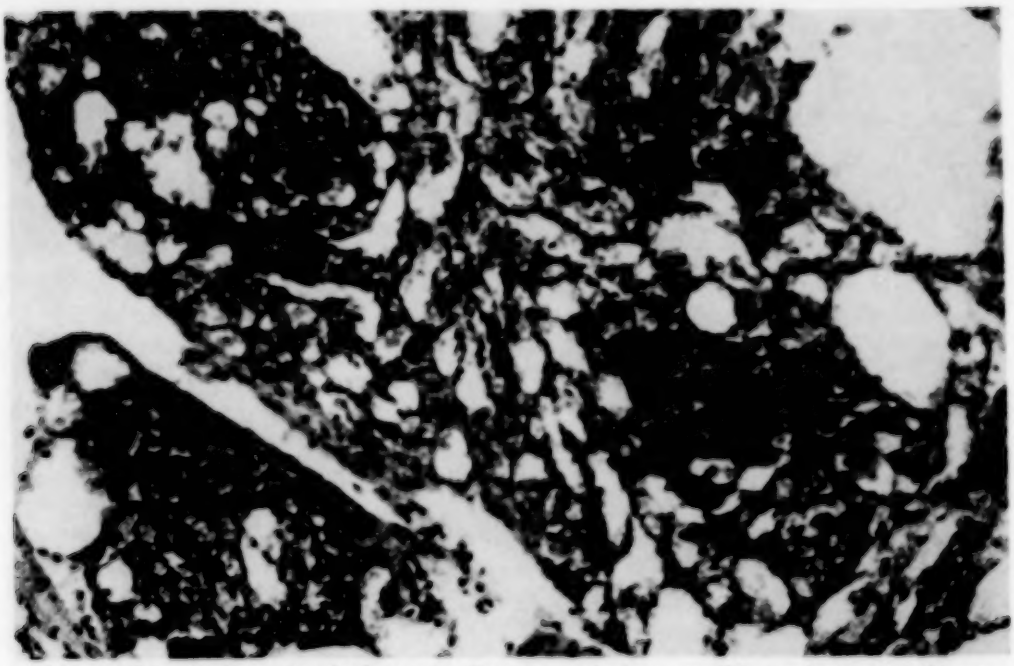


Abb. 2. Mesenterium. Angioplastische Zentren zwischen ausdifferenzierten Capillaren (125mal)

und besonders reichliche knötchenförmige Wucherungen; dadurch und auch durch die mit Blutgerinnseln prall gefüllten Pfortaderäste werden die extrahepatischen Gallengänge etwas eingeengt, aber nicht verschlossen. Auf der Leberschnittfläche wechseln grüngelbe Parenchymbezirke mit umfangreichen dunkelroten Flecken, im seitlichen Licht gekörnt, ab. Schleimhautblutungen außer im Darm nur in der Harnblase; flächenhafte Hämorrhagien aber epikardial und unter der Pleura visceralis beiderseits mit Übergreifen auf das Lungengewebe selbst.

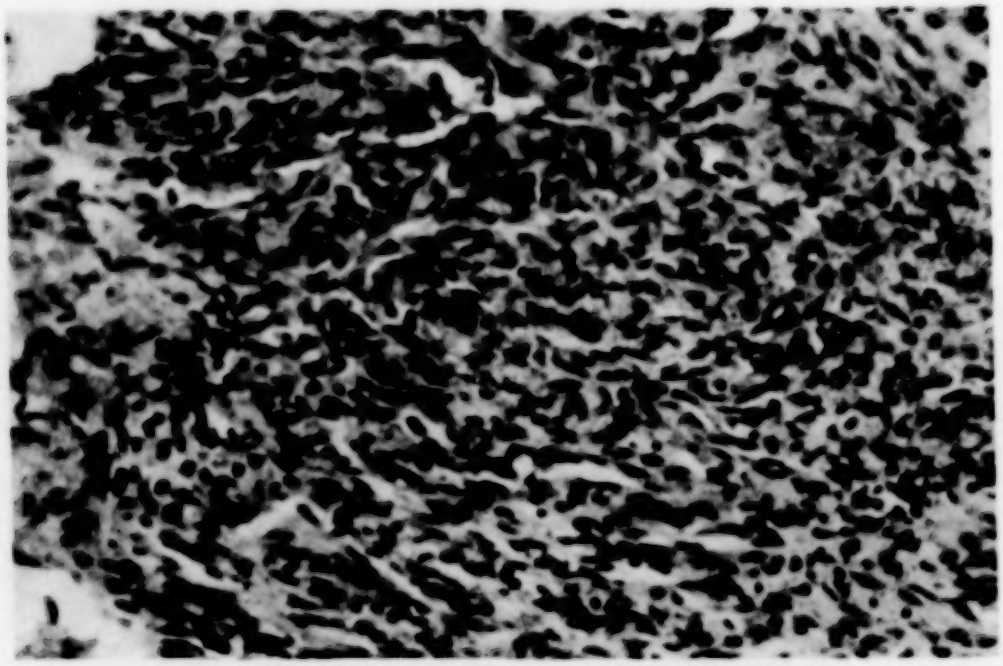


Abb. 3. Mesenterium. Spalträume und Endothel (250mal)

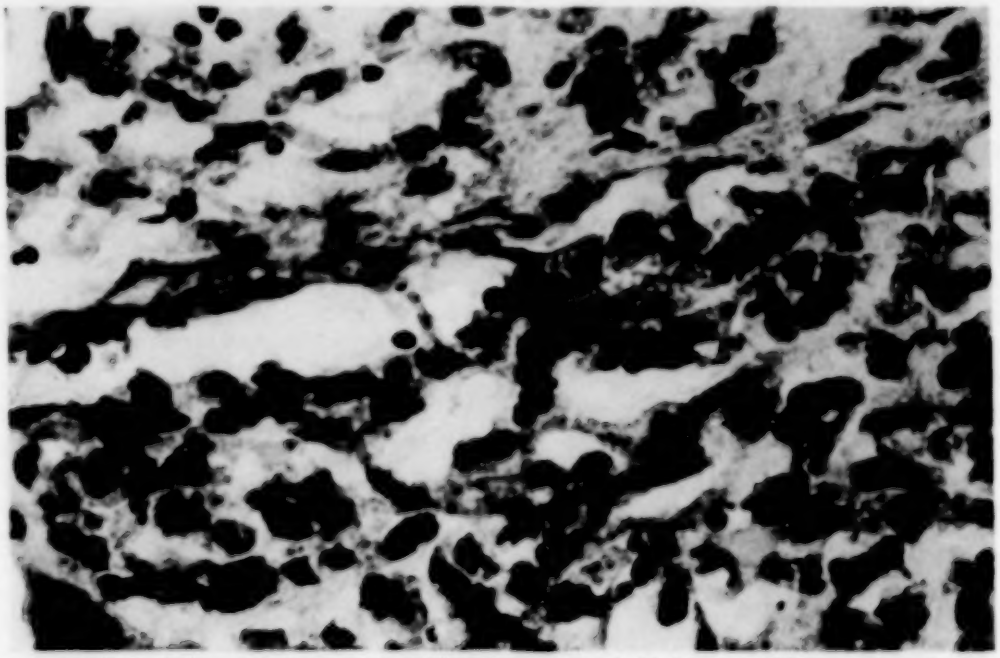


Abb. 4. Leber. Reticulocytäres Matrixgewebe mit Hohlraumbildung (500mal)

In der *Sektionsdiagnose* wird festgestellt: Grundleiden: Hämangiomatose im Pfortadergebiet; Todesursache: hochgradige Organblutstauung mit Hämorrhagien. Allgemeiner hochgradiger Ikterus. Allgemeine Anämie.

Ausgedehnte Hämangiomatose im Pfortadergebiet und dessen Einzugsbereich. Hämangiomatöse Durchsetzung und Hämorrhagien des Gefäßbindegewebes in Dünndarmteilen, Mesenterium, Pankreas, Magenwand, Leber, Gallenblase, Nebennieren und im retroperitonealen paraortalen Gewebe. Zahlreiche flächenhafte

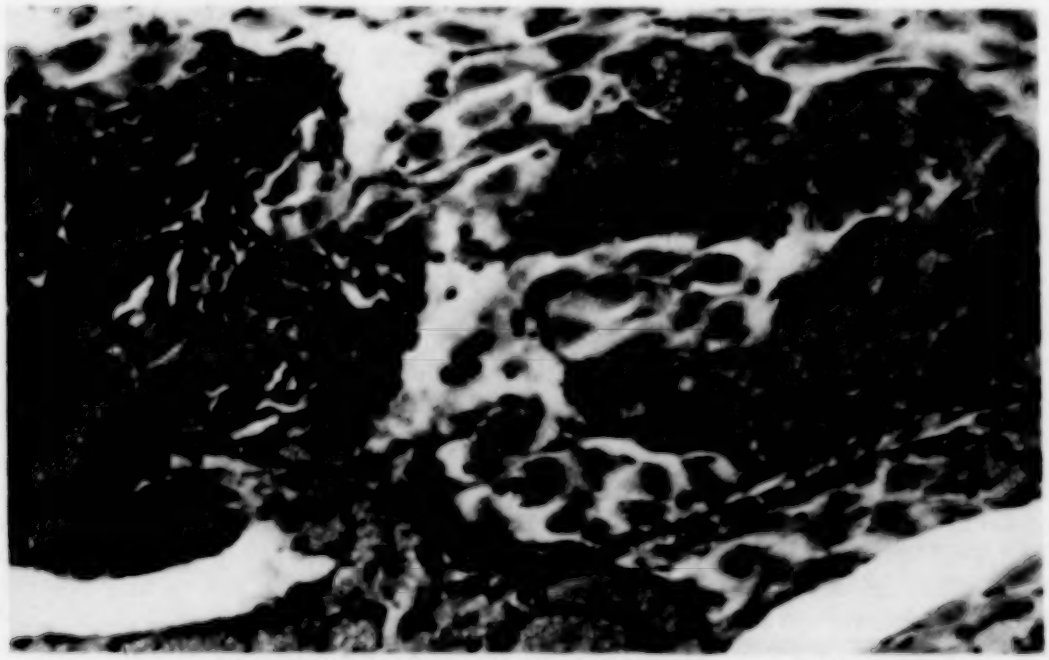


Abb. 5. Musculus iliopsoas. Muskelinfiltration (250mal)

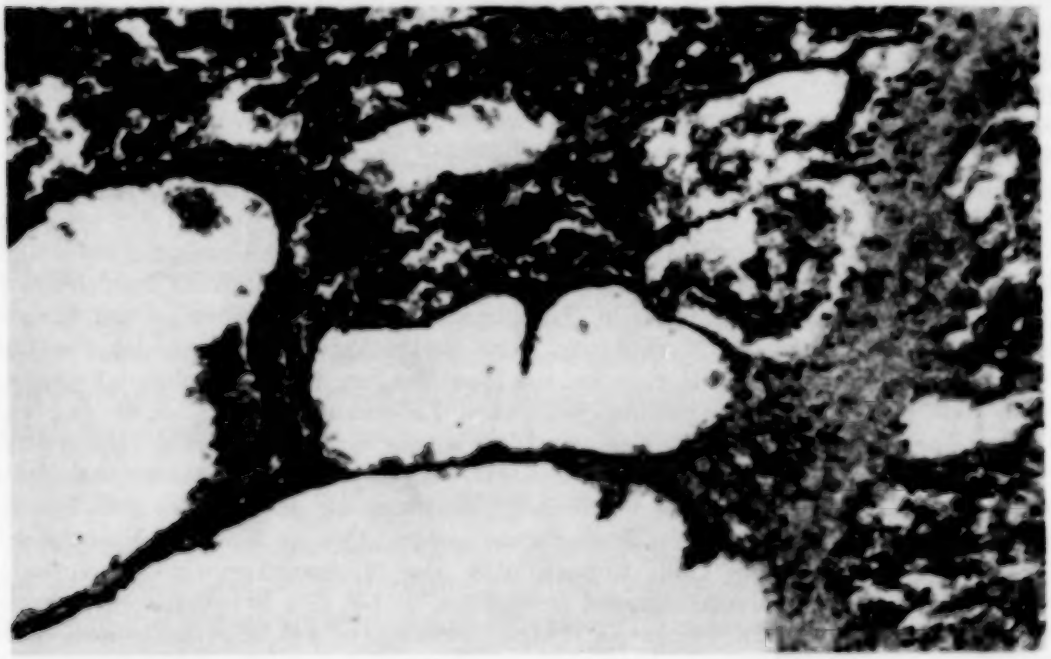


Abb. 6. Mesenterium. Bildung cavernöser Hohlräume (125mal)

subpleurale und epikardiale Blutungen sowie fleckförmige Hämorrhagien der Harnblasenschleimhaut. Allgemeiner hochgradiger Ikterus. Allgemeine hochgradige Anämie. Kongenitaler Hydroureter beiderseits.

Mikroskopisch bestätigt sich die vermutete hämangiomatöse Durchsetzung der angegebenen Gebiete. Stets fehlen den Zellen Zeichen maligner Entartung. Das Kaliber der neugebildeten Gefäße wechselt stark; auch kavernöse Hohlräume sind vorhanden. Stellenweise können stummelartige Reste von Gefäßwänden beobachtet

werden, wodurch gemeinsame größere Räume entstehen. Einen immer wiederkehrenden, aber quantitativ wenig bedeutenden Befund stellen Hämorrhagien in den angiomatös veränderten Bezirken dar.

Grundsätzlich handelt es sich um den capillären Typus der Gefäßstruktur: Ein großer Teil der Hohlräume wird von einer feinen membranartigen Hülle begrenzt, aus der sich sehr flache Endothelkerne nur unmerklich vorwölben. Zwischengewebe läßt sich dabei kaum nachweisen; mittels Gomorifärbung stellen sich hier aber eindeutig argyrophile Faserzüge dar, anderenorts verzweigen sich die Reticulinfasern netzartig und durchziehen dabei gut ausgebildete reticulocytäre Partien (Abb. 1). Nicht selten ist es so, daß die letztgenannten Abschnitte inselförmig inmitten ausdifferenzierter capillärer Gefäßmaschen liegen (Abb. 2). Das reticuläre Matrixgewebe enthält nicht immer „fertige" Gefäße; vielfach sieht man kleinste Hohlraumbildungen ohne und mit Erythrocyten darin. Als Auskleidung dienen teils kubische endothelähnliche Zellen, teils die unveränderten Matrixzellen selbst (Abb. 3 u. 4). Endothelaussprossungen kann man nirgends nachweisen; knötchenartige Proliferationen epitheloider Zellen fehlen ebenfalls. Infiltratives Wachstum wird an sehr vielen Stellen deutlich, so besonders in Leber, Nebenniere und der Psoasmuskulatur. Zwar gestalten sich die Matrixzellen dabei unregelmäßiger, auch werden sie in gewissem Grade polychrom; Zeichen ausgeprägter Entdifferenzierung kommen jedoch nirgends vor. Auch Mitosen werden so gut wie völlig vermißt. Außerdem muß betont werden, daß sich auch gänzlich „reife" Gefäßgruppen an der invasiven Ausbreitung beteiligen. In der Leber nehmen Gefäßwucherungen weit mehr als das gewöhnliche Ausmaß der Glissonschen Felder ein. Hier fallen besonders reichlich reticuläre und unter ihnen bereits auch mehr ovale bis spindelförmige Zellen auf. Im Lebergewebe reichlich Gallepigmentablagerungen und Gallezylinder. Leberläppchen als solche durchaus regelrecht ausgebildet. Das Mesenterium wird außerordentlich umfangreich durchsetzt. Sehr viele rein capilläre Formen, prall blutgefüllt, geben dem Ganzen ihr Gepräge. Besonders deutlich dabei die inselförmigen angioplastischen Zentren. Im Nebennierenschnitt ergeben sich oftmals teleangiektatische Bilder, wobei auch Hämorrhagien imponieren. Infiltratives Wachstum auch hier, obwohl sich bei Beobachtung nur umschriebener Gebiete der Eindruck expansiver Ausbreitung aufdrängt. Bezüglich des Darmwandbefalls ist zu sagen, daß der eigentliche Schleimhautbereich so gut wie ganz frei bleibt. Gefäßmassen durchbrechen aber die übrigen Wandschichten, auch die Muskulatur. Sehr eindrucksvoll gestaltet sich das Bild innerhalb der Psoasmuskulatur, wobei die Muskelfasern direkt zerschichtet werden, ohne daß bedeutsame Umgebungsreaktionen zu sehen wären (Abb. 5). Die van Gieson-Färbung weist geringe Kollagenisierung der Gefäßhüllen aus. Gleichartige Gefäßwucherungen betreffen ferner Pankreas, Magen und Gallenblasenwand. Auch dabei stellenweise Ausbildung kavernöser Formen, die jedoch am deutlichsten innerhalb des Mesenteriums in Erscheinung treten (Abb. 6). Lungen, Herzmuskel, Milz und Nieren bleiben völlig unbeeinflußt. Die Milzstruktur wird durch hochgradige Blutstauung kennzeichnend verändert, wobei das lymphatische Gewebe zugunsten der bluterfüllten roten Pulpa zurückgedrängt erscheint. Reticuläre Wucherungsprozesse liegen nicht vor.

Besprechung der Befunde

Bei der Auswertung des beschriebenen Falles gelangt man unvermittelt an den umstrittenen Fragenkomplex „Hämangiomentstehung", aber auch an die ebenfalls unterschiedlich deutbaren Bezeichnungen „Mißbildung", „gutartige Geschwulst" und „Hyperplasie". Die Lehrbuchdefinition gutartiger Geschwülste (z. B. Büchner, Letterer, Hamperl,

v. Albertini, Huecк) spricht bekanntlich von autonomen irreversiblen Wachstumsexzessen, die auch nach Aufhören der auslösenden Ursache weiterbestehen. Auf Hämangiome bezogen, ergeben sich daraus aber keineswegs klare Einordnungsmöglichkeiten.

Bei erster Betrachtung scheinen Hämangiome durchaus autonom und irreversibel zu wachsen. Dies spricht für ihren Tumorcharakter.

Büngeler, um gleich die exzessivste Meinung anzuführen, hat demgegenüber wegen der an etlichen Beispielen nachweislichen Abhängigkeit einiger sogenannter benigner Tumoren von übergeordneten Einflüssen ihre gesamte Kategorie verworfen und will unter „Geschwülsten" nur noch maligne Neoplasmen verstanden wissen. Besonders Hamperl und v. Albertini haben dagegen Einwände erhoben. Es ist daher eine weitere Aufgabe vorliegender Arbeit, die Anwendbarkeit der Büngelerschen Gedanken auf den Hämangiombegriff zu untersuchen, soweit dies unserem Material nach entscheidbar erscheint.

Bei Durchsicht der Hämangiomliteratur der vergangenen 7 Jahrzehnte ergibt sich u. a. das immer wiederkehrende Problem, ob Hämangiome als Mißbildungen oder als Tumoren aufzufassen sind. Meines Erachtens wird diese Alternative auch durch die Begriffsverschmelzung „Hamartoblastom" (Albrecht), wie sie auch unter vielen anderen Staemmler anwendet, nicht aufgelöst, ja es ist zu fragen, ob sich dem Verständnis nicht doch andere Möglichkeiten erschließen lassen. Letterer sieht an dem oft systematisierten Auftreten von Hämangiomen einen Beweis ihrer dysontogenetischen Entstehung. Hinzu kommt vielfach eindeutig segmentale Anordnung (Peters, Lindau). Auch fehlt es nicht an Versuchen, andere Erklärungen dafür zu finden. Nödl z. B. weist der Gefäßneubildung nur eine reaktive Rolle an und erkennt das Primat dem Nervensystem zu.

Eine wesentliche Stütze für die dysontogenetische Entstehung von Hämangiomen ist ohne Zweifel der Nachweis ihrer Erblichkeit, allerdings mit der Einschränkung nur fakultativen Vorkommens, wie z. B. die Hippel-Lindausche Erkrankung (Lindau). Damit ist aber nichts weiter ausgesagt, als daß Hämangiome auch im Rahmen erblicher Störungen vorkommen können; schon für das Sturge-Weber-Syndrom lehnt Bass Erblichkeit ab.

Formale Genese

Histologische Gewebsmerkmale, die in beliebigem Falle beweiskräftig zur Diagnose „echte Mißbildung" führen, existieren im Grunde nur bei teratoidem Gewebsaufbau. Auch der Heterotopiebegriff kann den Hämangiomen nur bedingt zugeordnet werden, da Gefäßbindegewebe als solches kaum als ortsfremd gilt, ganz abgesehen davon, daß ortsfremdes Gewebe nicht unbedingt durch ontogenetische Fehlsteuerung verlagert sein muß. Formal gesehen ist „Mißbildung" lediglich eine morphologische Bezeichnung; es kann nicht zulässig sein, wie es im täglichen Sprachgebrauch meist geschieht, diesem Begriff unbesehen das Werturteil dysontogenetisch zuzuweisen. Hierbei werden zwei grundverschiedene Betrachtungsebenen übereinanderprojiziert.

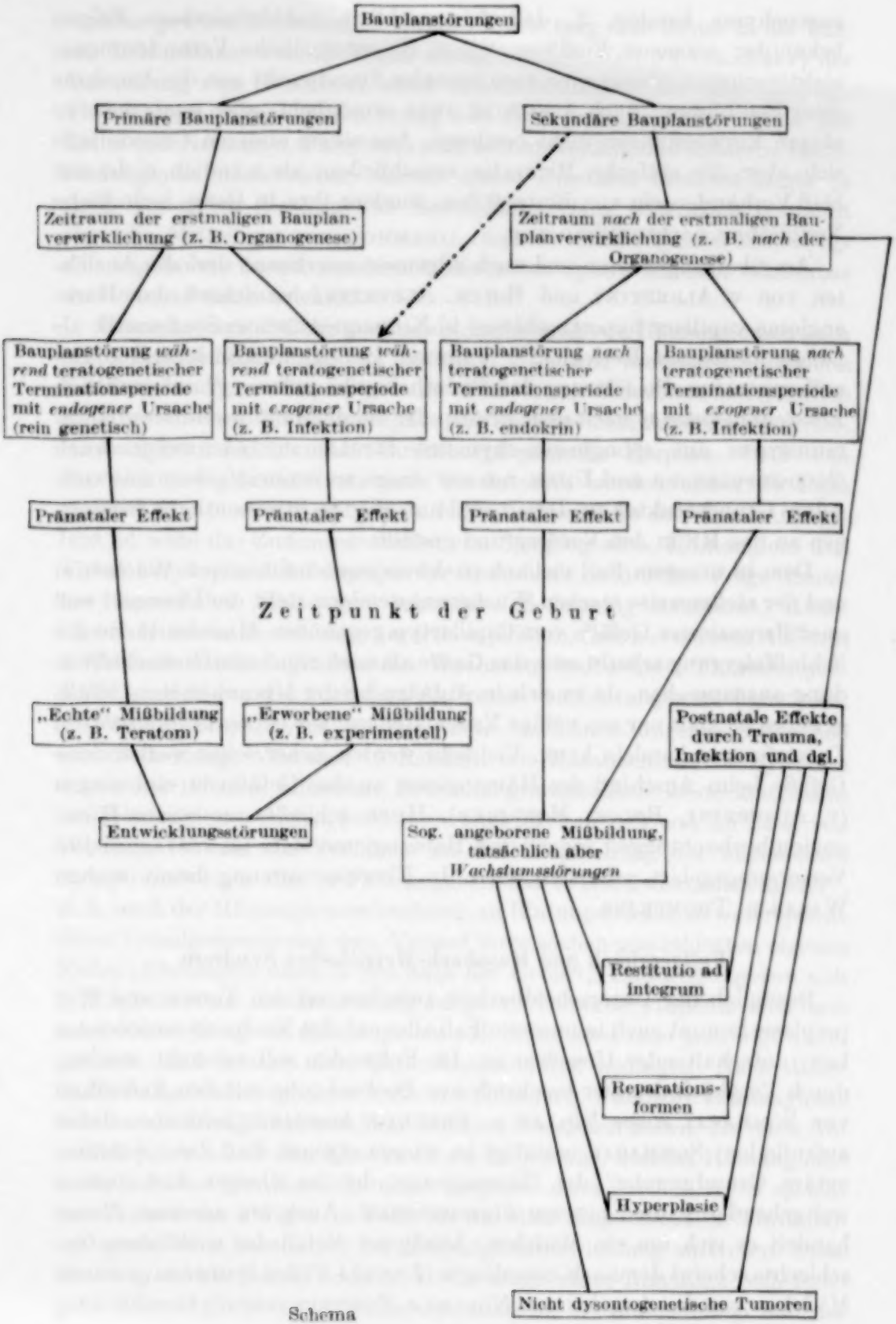
Das Wesentlichste ist ja der Zeitpunkt des Entstehens von Strukturveränderungen. Daß dieser meist unbekannt bleibt, ist eine ganz andere Frage. In den erwähnten Hämangiomatosefällen *war* er z. T. bekannt. Auch diesbezüglich stehen sich die Meinungen schroff gegenüber: nach Hueck und Staemmler muß das Leberkavernom Erwachsener als Hamartom bezeichnet werden. Albertini dagegen bringt den Zeitbegriff zur Sprache, wenn er meint, daß man sich überlegen sollte, „ob nicht eine neoplastische Frühphase im Sinne einer mesenchymalen Geschwulst vollständig kavernöse Umwandlung durchgemacht hat". Auch die Mißbildungsfefinition Werthemanns muß hierzu angeführt werden: „Entscheidend für das Wesen und damit für die Definition einer Mißbildung scheint mir zu sein, daß es sich um eine Veränderung gegenüber der Norm handelt, die durch Störung des normalen Ablaufs der Ontogenese eines oder mehrerer Organe oder Organsysteme oder des ganzen Körpers entsteht".

Daraus schließt man natürlich, daß Strukturveränderungen offensichtlich nicht dysontogenetischen Ursprungs sein können, wenn sie außerhalb dieser Phase zustandekommen. Entwicklungsstörungen entstehen also nur während der erstmaligen Verwirklichung des Bauplans. Ein qualitatives Problem ist demnach nur die originale Darstellung determinierter Gestalt. Alles spätere Geschehen muß quantitativ gewertet werden, denn es bezieht sich auf die Vermehrung der nun fertigen Einzelelemente, auf die Vergrößerung der prinzipiell abgeschlossenen Form. Strukturveränderungen, die nach der Organogenese zustande kommen, sind demnach Wachstumsstörungen, wobei Mengenverhältnisse betroffen werden. Bezüglich der Embryopathia rubeolosa hat Töndury 1951 ähnliche Gedankengänge ausgesprochen. Man kann demnach nicht ohne weiteres berechtigt sein, angeborene Bauplanstörungen als dysontogenetisch zu bezeichnen, wenn man den Entstehungszeitpunkt nicht kennt. Hiermit stimmen unsere Lehrbuchangaben nicht überein.

Hinzu kommt, daß nicht die morphologisch faßbare Form des Endproduktes entscheidend ist, sondern die Art ihres Zustandekommens. Ob also ein fehlerhaftes Muster innerhalb seiner sensiblen Entwicklungsphase genbedingt ist oder z. B. durch entwicklungs-physiologische Experimente zustande kommt, kann auch nicht unberücksichtigt bleiben. Warum soll es daher nicht erlaubt sein, wenigstens theoretisch zwischen primären (Dysontogenesien) und sekundären (erworbenen) Fehlbildungen zu unterscheiden? Abzugrenzen sind, wie gesagt, Wachstumsstörungen durch den Zeitfaktor.

Zu übersichtlicher Verdeutlichung dieser Gedankengänge wird hier eine Synopsis beigefügt.

Am histologischen Bild unserer Hämangiomatoseleber läßt sich festhalten, daß es sich 1. um quantitative Strukturverschiebung im Sinne einer Überschußbildung von Gefäßbindegewebe auf Kosten des Leber-


Bauplanstörungen
Primäre Bauplanstörungen
Sekundäre Bauplanstörungen
Zeitraum der erstmaligen Bauplanverwirklichung (z. B. Organogenese)
Zeitraum *nach* der erstmaligen Bauplanverwirklichung (z. B. *nach* der Organogenese)
Bauplanstörung *während* teratogenetischer Terminationsperiode mit *endogener* Ursache (rein genetisch)
Bauplanstörung *während* teratogenetischer Terminationsperiode mit *exogener* Ursache (z. B. Infektion)
Bauplanstörung *nach* teratogenetischer Terminationsperiode mit *endogener* Ursache (z. B. endokrin)
Bauplanstörung *nach* teratogenetischer Terminationsperiode mit *exogener* Ursache (z. B. Infektion)
Pränataler Effekt
Pränataler Effekt
Pränataler Effekt
Pränataler Effekt
Zeitpunkt der Geburt
„Echte" Mißbildung (z. B. Teratom)
„Erworbene" Mißbildung (z. B. experimentell)
Postnatale Effekte durch Trauma, Infektion und dgl.
Entwicklungsstörungen
Sog. angeborene Mißbildung, tatsächlich aber *Wachstumsstörungen*
Restitutio ad integrum
Reparationsformen
Hyperplasie
Nicht dysontogenetische Tumoren

Schema

parenchyms handelt, 2., daß feingeweblich wohldefinierbare Folgen bekannter exogener Einflüsse, wie z. B. entzündliche Veränderungen, nicht vorliegen. Damit wird, vom formalen Standpunkt aus, die Annahme einer Fehlbildung nach Albrecht zwar ermöglicht, aber nach unseren obigen Einwendungen nicht bewiesen. Aus einem anderen Grunde läßt sich aber die einfache Hamartie ausschließen, als nämlich nicht nur bloß Vorhandensein von Blutgefäßen, sondern ihre in Gang befindliche Neubildung nachzuweisen war.

Am überzeugendsten und auch allgemein anerkannt sind die Ansichten von v. Albertini und Bolck. Albertini bezeichnet das Hämangioma capillare hypertrophicum in Konsequenz seiner Systematik als „angioplastisches Reticulom", während Bolck, anläßlich seiner Bemühungen um die Klärung des Endotheliombegriffes, „grundsätzlichen Entstehungsmodus nach dem Prinzip der Ausbildung des inneren Hohlraumtypus aus spongio-syn-chymalen Strukturen" nachweist. Auch Gloggengiesser und Uher, um nur einige zu nennen, geben eine reticuläre Grundstruktur zu. Damit sind nun aber recht wesentliche Bindungen an das RS in den Vordergrund gestellt.

Dem in unserem Fall vielfach nachweisbaren infiltrativen Wachstum und der stellenweise starken Wucherungstendenz steht die Überzahl voll ausdifferenzierter Gefäße vom Capillartyp gegenüber. Hieraus dürfte die Schlußfolgerung erlaubt sein, das Ganze als noch regulierte Überschußbildung anzusprechen, da es sich in Anbetracht der Ubiquität des Gefäßgewebes niemals nur um völlige Neuentstehung wie bei entdifferenzierten Tumorformen handeln kann. Vielmehr werden sicher schon vorhandene Gefäße beim Anschluß des Hämangioms an das Gefäßnetz einbezogen (v. Albertini, Bolck, Moericke). Hupe schließt aus seinen Hämangiombeobachtungen sogar, daß Hämangiome stets an ein arterielles Versorgungsgebiet gebunden seien. In Übereinstimmung damit stehen Walsh u. Thompkins.

Fallvergleich und Kasabach-Merrittsches Syndrom

Bezüglich der Unterscheidbarkeit zwischen echtem Tumor und Hyperplasie kommt auch in unserem Fall alles auf den Nachweis auslösender bzw. unterhaltender Ursachen an. Im Folgenden soll versucht werden, durch Vergleich der hier beschriebenen Beobachtung mit den Fallreihen von Sommacal sowie Nöller u. Freundt Ansatzmöglichkeiten dafür aufzufinden. Sommacal bestätigt in seinem eigenen Fall das „reticulocytäre Grundgewebe" der Hämangiome, der im übrigen histologisch weitgehend mit dem unseren übereinstimmt. Auch bei unserem Kasus handelt es sich um ein Mädchen; häufigerer Befall des weiblichen Geschlechts scheint demnach vorzuliegen (7 von 11 Fällen Sommacals waren Mädchen; aus den Angaben von Nöller u. Freundt geht die Geschlechtsverteilung nicht hervor).

Eine gewisse Besonderheit unseres Falles mag man ferner in der kurzen Lebensdauer von 12 Tagen sehen, nur mit Fall 9 (ASKANAZY) der Aufstellung von SOMMACAL etwa übereinstimmend. Als sehr wichtige Abweichung unserer Beobachtung von allen anderen Fällen, auch der Reihe von NÖLLER u. FREUNDT, muß betont werden, daß keinerlei Hauthämangiome nachweisbar waren; dieser Umstand beeinträchtigte ja auch wesentlich die klinische Beurteilung. Ganz wesentlich erscheint aber die Mitteilung von SOMMACAL, daß die Hämangiome keineswegs alle angeboren waren, sondern vielfach erst später klinisch erkennbar wurden und rasch wuchsen.

Hinzu kommt, daß die postnatale Ausbildung von Hämangiomen auch in der Zusammenstellung von NÖLLER u. FREUNDT wiederkehrt. Der von NÖLLER u. FREUNDT mitgeteilte Fall eines Kasabach-Merrittschen Syndroms bietet die nach Angabe der Autoren charakteristische Trias: Hämangiom, Anämie und thrombocytopenische Purpura. 1940 von KASABACH u. MERRTIT erstmals beschrieben, wurden bisher 19 Fälle gleicher Symptomatik mitgeteilt. Kennzeichnend für das Erscheinungsbild ist wohl das Zusammentreffen von Säuglingsalter, Hämangiom und Thrombocytopenie, wohingegen der Anämie als natürlicher Folge thrombocytopenischer Blutungen sekundäre Bedeutung zukommt. Histologisch handelte es sich stets um teils capillären, teils kavernösen Aufbau; wiederholt wurde infiltrierendes Wachstum beobachtet. Thrombocytopenie wurde stets erst nach dem Auftreten von Blutungen nachgewiesen.

Für die *Eingliederung unseres Falles* erscheinen folgende Tatsachen von Bedeutung: Von den 19 Kindern mit Kasabach-Merritt-Syndrom waren bei 10 nach klinischer Beurteilungsmöglichkeit keine kongenitalen Hämangiome nachzuweisen; sie entwickelten sich erst im Lauf von Wochen. Obwohl die Verfasser bei der Besprechung der allgemeinen Symptomatologie aller 19 Fälle angeben, daß es erst „wesentlich später", d. h. nach der Hämangiomentstehung, zu Blutungen kam, so widerspricht diese Verallgemeinerung dem Verlauf ihres soeben geschilderten eigenen Falles (Blutungen schon 2 Std nach der Geburt). Dadurch ergeben sich 2 Möglichkeiten der Schlußfolgerung: 1. Thrombocytopenie tritt erst nach Entstehung der Hämangiome auf, dabei wird man gedrängt anzunehmen, daß letztere den Thrombocytenabfall bedingen. Nach dieser Auffassung müßten aber im Falle von NÖLLER u. FREUNDT Hämangiome bereits vor ihrer klinischen Manifestation bestanden haben. Da nach Abschluß jener Arbeit das Kind noch am Leben war, können Hämangiome außerhalb des Hautbereichs nicht ausgeschlossen werden. Auch spricht der Verlauf der übrigen 18 Fälle für die erste Möglichkeit. 2. Thrombocytopenie kann bereits vor der Hämangiomentwicklung auftreten. Diese Meinung würde jedoch noch nicht die umgekehrte Annahme rechtfertigen, Hämangiome entstünden sekundär im Zusammenhang mit der

Thrombocytopenie; es müßten ja auch sonst niedrige Thrombocytenwerte von Hämangiomausbildung an irgendeiner Stelle gefolgt sein. Gerade das kennt man nicht. Man kann sich aber genau so wenig der Frage entziehen, warum denn bisher nicht viel öfter Hämangiome mit Thrombocytopenie bekanntgeworden sind. Wir müssen die Antwort noch schuldig bleiben.

Silver und Mitarbeiter diskutierten nun 3 Möglichkeiten des Thrombocytenabfalls: 1. wird vermehrte Plättchenphagocytose im RS angenommen. Allerdings ist der Grund dafür meines Erachtens nicht ohne weiteres ersichtlich. 2. soll gesteigerter Plättchenverbrauch im Hämangiom selbst, z. B. für Abdichtung der Capillarschäden, eine Rolle spielen. Dann müßten aber doch Thrombocytopenien bei Hämangiomen eine alltägliche Sache sein. Die 3. Theorie betrachten Nöller u. Freundt selbst als die wahrscheinlichste. Hiernach liegt eine Unterproduktion von Thrombocyten im Knochenmark vor. Bezüglich des dortigen Megakaryocytenverhaltens widersprechen sich die verschiedenen Autoren derartig, daß wir hier auf nähere Erörterungen verzichten wollen.

Huysinga u. Minder postulieren „Hemmstoffe der Endothelien", nach dem Vorbild splenogener Markhemmung, die infolge des hohen Plättchenverbrauchs in den Hämangiomen entstünden. Wenn aber auch in unserem Fall sehr umfangreiche Thrombosen vorhanden waren, so wird doch die absolute Richtigkeit der genannten Hypothese durch den Fall von Franklin u. Williamson widerlegt. Das von ihnen beschriebene Hämangiom sei „klein" gewesen; gleichzeitig erörtern sie 3 entsprechende amerikanische Fälle ähnlicher Lokalisation (Nacken) und Ausdehnung. Damit entfällt wohl die Begründung „starker Plättchenverbrauch". Leider stehen für Sommacals Fälle keine Thrombocytenwerte zur Verfügung, ausgenommen für seine eigene Beobachtung; dort verhielten sie sich, wie bemerkt, normal.

Stubers Mitteilung legt nun den Gedanken nahe, daß die Blutungen offenbar nicht von vornherein in unmittelbaren Zusammenhang mit der Thrombocytopenie gebracht werden müssen, da er, wie für andere Fälle auch Nöller u. Freundt betonen, über schubartiges Auftreten der Hautblutungen, unabhängig vom augenblicklichen Maß der Thrombocytopenie, berichtet. Es steht also die Frage offen, ob diese Störung von den Hämangiomen ausgeht, wie auch Kleint bemerkt, oder ob nicht vielleicht übergeordnete Einflüsse in Betracht kommen.

Bezüglich der in Frage stehenden Knochenmarkhemmung ist auf die Gedankengänge von Ewerbeck hinzuweisen: Milzvenenblut im großen Kreislauf ohne vorherige Leberpassage erzeugt Knochenmarkhemmung, und zwar im Sinne einer Reifungs- und Ausschwemmungshemmung. Die Leberpassage des Milzvenenblutes wird durch portale Hypertension abgewehrt. Im Hinblick auf den hemmenden Faktor im Milzvenenblut

sprechen Rotter u. Büngeler die Vermutung aus, der Hemmstoff werde von den Zellen des RS, und zwar, darauf kommt es hier besonders an, innerhalb und außerhalb der Milz gebildet. „Splenin B" von Ungar ist hypothetisch.

Für unseren eigenen Fall ergeben sich nach allem prinzipiell 2 Entstehungsmöglichkeiten der Thrombocytopenie:

1. Der Schwerpunkt liegt in den Hämangiomen selbst; dabei bilden die hyperplasierenden oder tumorös wuchernden reticulocytären Elemente der angioplastischen Reticulomatose, „milzähnlich", den hypothetischen knochenmarkhemmenden Wirkstoff.

2. Der Schwerpunkt liegt in der Lokalisation der Veränderungen, d. h. hier im Pfortadergebiet. Die einerseits durch die Hämangiomatose selbst und andererseits durch sekundäre Thrombosebildung ausgelösten hämodynamischen Verschiebungen können zu nichts anderem als einer Pfortaderhypertension im Sinne Ewerbecks geführt haben, so daß Milzvenenblut unter Umgehung der Leberpassage in den großen Kreislauf gelangte. Die Therapieerfolge sprechen mehr für die erste Möglichkeit.

Kausale Genese

Vom klinischen Standpunkt aus ist es beim Kasabach-Merrittschen Syndrom berechtigt, von einer Krankheit zu sprechen; denn akuter Beginn und phasengegliederter Ablauf formen das abgerundete klinische Bild. Dies gilt übrigens auch für die nicht thrombocytopenischen Hämangiomatosen Sommacals. Wie Sommacal hervorhebt, und das gilt gleichermaßen für Fälle mit Kasabach-Merrittschem Syndrom, wurden alle Kinder „lebensfrisch" und gut entwickelt, meist sogar ohne Anzeichen für Hämangiome, geboren. Es fragt sich aber, wodurch es zu Hämgiomschüben kommt, ob sie eine grundsätzlich typische Hämangiomwachstumsform im Säuglingsalter sind, unabhängig von speziellen Einflüssen und sich demnach vielleicht auch bereits pränatal abspielen können, ob lokalisiert hämodynamische Momente eine Rolle spielen, wie auch Rozynek und v. Albertini allgemein für Hämangiom annehmen, oder ob nicht etwa doch auch hyperplastische Reaktionen des RS auf spezielle Reizwirkungen hin ablaufen.

Echtes Tumorwachstum läßt sich wegen des ganzen Krankheitsablaufes recht unwahrscheinlich machen; die bei Nöller u. Freundt ausdrücklich hervorgehobene Strahlenempfindlichkeit der Hämangiome, übrigens auch von Graul bez. des Sturge-Weber-, Klippel-Trenauny- und Parkes-Weberschen Syndroms betont, kann nicht als tumorspezifisch gewertet werden, und das histopathologische Bild sagt darüber auch nichts aus. Hier sei noch auf den Fall 18 von Nöller u. Freundt verwiesen, dessen mit nur 300 r bestrahltes Hämangiom nach monatelangem, unverändertem Weiterbestehen plötzlich „abheilte".

Welche auslösende und unterhaltende Ursache angioplastischer RS-Reaktion erscheint aber zulässig denkbar? Ganz offensichtlich liegt für das Schicksal der betroffenen Kinder ein entscheidender Zeitpunkt in der unmittelbar postnatalen Phase. Dies aber lenkt nunmehr die Aufmerksamkeit auf evtl. Wechselbeziehungen zwischen Kind und Mutter.

Snyder teilt über Hämangiome bei Kleinkindern neuerdings mit, daß sie alle angeboren, jedoch nach Ablauf des 3. Lebensjahres verschwunden sind. Dabei setzt ihre Rückbildung bereits nach dem 1. Jahr ein. Ihre hyperplasiogene Natur kann somit gegen echte Tumoren sicher abgegrenzt werden. Gleiche Schlußfolgerungen gestattet eine sehr ausführliche Arbeit von Walsh u. Thompkins über das meist kurz nach der Geburt auftretende sog. „hypertrophische Hämangiom". Dem Kliniker sind diese Tumoren auch unter den histologisch nicht exakt gewählten Bezeichnungen „Erdbeernaevus" oder „gutartiges Hämangioendotheliom" bekannt. Als für unser Anliegen wesentlichste Eigenschaft muß der ausgesprochen *cyclische* Verlauf dieser Hauthämangiome hervorgehoben werden, womit völlig eindeutig auf ihre Abhängigkeit von auslösenden bzw. intermittierend fortwirkenden Ursachen geschlossen werden darf. Damit kann trotz (nach Ansicht der Verfasser) einwandfreier Geschwulstnatur von Irreversibilität und autonomem Wachstum nicht die Rede sein.

Abgesehen von solchen Angiomen des frühesten Kindesalters könnte man aber annehmen, daß lange bestehende Gefäßwucherungen bei Erwachsenen eben durch die offensichtliche Irreversibilität von ihrer Geschwulstnatur überzeugen. Auch das trifft nicht vorbehaltlos zu. Zahnärzten sind Hämangiome als sog. „Schwangerschaftstumoren der Gingiva" bekannt, die besonders häufig im 2. und 3. Trimester der Gravidität erscheinen. Sie pflegen nach erfolgter Entbindung wieder zu verschwinden (Altermann). Darüber hinaus nehmen bei solchen Frauen gleichzeitig bereits bestehende Hämangiome reversibel an Ausdehnung zu.

Die Tatsache aber, daß innerhalb der Schwangerschaft nicht selten zeitgebundene, angioplastische Reaktionen registriert werden können, gibt uns prinzipiell die Berechtigung, in gleichem Sinne Einwirkungen des graviden mütterlichen Organismus auf die Frucht wenigstens zu erwägen und diesen Gedanken auch auszusprechen. Im Ganzen gesehen, lassen sich somit, immer wieder mit ausdrücklicher Beschränkung auf den vorliegenden Fall, Büngelers Ansichten über den hyperplasiogenen Charakter einiger gutartiger Geschwülste unterstreichen.

Zusammenfassung

Es wird ein Fall von ausgedehnter Hämangiomatose im Säuglingsalter mit bevorzugter Lokalisation im Pfortaderbereich und Kasabach-Merrittschem Syndrom (Hämangiom der Haut ohne verlaufsbestimmende

Organbeteiligung mit Thrombocytopenie) vorgestellt. Beide Krankheitsbilder sind außerordentlich selten. Als Besonderheiten gelten:

1. das bei Kasabach-Merrittschem Syndrom noch nicht beschriebene Freibleiben der Haut,
2. foudroyanter Verlauf,
3. ungewöhnlich frühzeitiges Auftreten,
4. hochgradiger Stauungsikterus durch Hämangiomatose im Leberbereich.

Formalgenetisch läßt sich zwischen Hamartom, echtem, klinisch gutartigem Tumor und Hyperplasie nicht unterscheiden. Die Auffassung der Hämangiomatose als angioplastische Reticulomatose vorausgesetzt, erscheint das Gesamtbild im Zusammenhang mit den bisher beschriebenen Fällen am wahrscheinlichsten als ausgedehnte, aber nicht generalisierte Hyperplasie des RS. Es wird versucht, ohne Anwendung der Mißbildungstheorie eine Erklärung zu suchen und dabei die Möglichkeit erwogen, daß für die Entstehung der Hämangiome graviditätsbedingte Einflüsse eine Rolle spielen könnten; denn während der Schwangerschaft kommt nicht selten bei der Mutter intermittierende Hämangiombildung vor. Die Thrombocytopenie wird einer vom reticulocytären Gewebe der Hämangiome ausgehende Knochenmarkhemmung zugeschrieben, wie sie auch der Leberpassage entgangenes Milzvenenblut hervorruft.

Literatur

Albertini, A. v.: Histol. Geschwulstdiagnostik. Stuttgart: Thieme 1955.

— In Handbuch Allg. Path., Bd. VI, T. III. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1956.

— Zit. n. F. Bolck.

Albrecht, E.: Frankfurt. Z. Path. **1**, 377 (1907).

Askanazy, M.: Zit. n. D. Sommacal.

Bass, E.: Zbl. allg. Path. path. Anat. **97**, 569 (1957/58).

Bolck, F.: Die Endotheliome. Leipzig: Thieme 1944.

Büchner, F.: Allg. Path. 3. Aufl. München-Berlin: Urban & Schwarzenberg 1959.

Büngeler, W.: Verh. dtsch. Ges. Path., 35. Tgg. 10 (1951).

Ewerbeck, H.: Z. Kinderheilk. **65**, 228 (1948).

Franklin, A. W., and D. A. J. Williamson: Arch. Dis. Childh. **28**, 490 (1953).

Gloggengiesser, W.: Ziegler's Beitr. **103**, 256 (1939).

Graul, E. H.: Hautarzt **4**, 510 (1953).

Hamperl, H.: Lehrb. d. Allg. Path. u. d. Path. Anat. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1954.

— In Handb. d. Allg. Path. Bd. IV, T. III. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1956.

Hueck, W.: Morphologische Pathologie. Leipzig: Thieme 1948.

Hupe, K.: Verh. d. Arbeitsgemeinschaft Rhein.-Westf. Pathologen. Zbl. allg. Path. path. Anat. **96**, 419 (1957).

Huysinga, J. K., u. W. K. Minder: Arch. chir. neerl. **9**, 193 (1957).

Kasabach, H., u. K. K. Merritt: Zit. bei H. G. Nöller u. K. J. Freundt.

Kleint, W.: Kinderärztl. Prax. **27**, 376 (1959).

Letterer, E.: Allgemeine Pathologie. Stuttgart: Thieme 1959.
Lettermann, G., M. Schurter, R. H. Barter and S. S. Martin: South. Med. J. **50**, 694 (1957).
Lindau, A.: Acta genet. (Basel) **7**, 338 (1957).
Moericke, O.: Zbl. allg. Path. path. Anat. **95**, 454 (1956).
Nödl, F.: Derm. Wschr. **121**, 247 (1950).
Nöller, H. G., u. K. J. Freundt: Arch. Kinderheilk. **157**, 258 (1958).
Peter, G.: In Handb. d. Spez. Path., Bd. XIII, T. IV. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1956.
Polstorff, F.: Zbl. allg. Path. path. Anat. **99**, 468 (1959).
Rotter, W., u. W. Büngeler: In E. Kaufmann: Lehrb. d. Spez. Path. Anat., Bd. I. Berlin: de Gruyter & Co. 1954.
Rozynek, M.: Virchows Arch. path. Anat. **307**, 678 (1941).
Silver, H. K., P. M. Aggeler u. J. T. Grane: Zit. n. H. G. Nöller u. K. J. Freundt.
Snyder, U. W.: Arch. klin. exp. Derm. **204**, 457 (1957).
Sommacal, D.: Helv. paediat. Acta **12**, 666 (1957).
Staemmler, M.: In E. Kaufmann: Lehrb. d. Spez. Path. Anat., Bd. I. Berlin: de Gruyter & Co. 1956.
Stuber, H. W.: Zit. n. H. G. Nöller u. K. J. Freundt.
Töndury, G.: Zit. n. A. Werthemann: Handb. d. Allg. Path., Bd. VI, T. 1. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1955.
Uher, V.: Frankfurt. Z. Path. **58**, 410 (1957/58).
Ungar: Zit. n. W. Rotter u. W. Büngeler.
Walsh, Th. S., and V. N. Thompkins: Cancer (Philad.) **9**, 869 (1956).
Werthemann, A.: In Handb. d. Allg. Path., Bd. VI, T. I. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1955.

Dr. med. W. Haferland, Dresden A 16, Fetscherstraße 74,
Pathologisches Institut der Medizinischen Akademie

Zeitschrift für Kinderheilkunde 85, 141—153 (1961)

Aus der Universitäts-Kinderklinik Leipzig (ehem. Direktor: Prof. Dr. J. Dieckhoff) und der Kinderklinik der Charité Berlin (Direktor: Prof. Dr. J. Dieckhoff)

Tierexperimentelle Untersuchungen zur Wirkung von Periston N auf die Bilirubin-Encephalopathie

Von

H. Theile und J. Dieckhoff

Mit 2 Textabbildungen

(Eingegangen am 9. November 1960)

Die Bedeutung der ohne Blutgruppenunverträglichkeit auftretenden Hyperbilirubinämie für die Entstehung der sogenannten Bilirubin-Encephalopathien bei reifen und unreifen Neugeborenen ist heute kaum umstritten. Mehrere Untersucher konnten mit unterschiedlicher Methodik in vitro zeigen, daß Bilirubin in Konzentrationen, die klinisch für das Auftreten eines Kernikterus verantwortlich gemacht werden, eine ausgesprochen toxische Wirkung auf Hirn-[9, 16] und Lebergewebe[16], isolierte Mitochondrien[57] sowie andere lebende Zellen[9, 29] ausübt. Damit scheint die vielfach vertretene Ansicht widerlegt, nach der die Pigmenteinlagerung in die Ganglienzellen sekundär nach anderweitiger Schädigung der Zelle erfolgt. Die Entfernung oder Bindung des infolge Enzymmangels anfallenden nichtausscheidungsfähigen indirekten Bilirubins ist somit die vordringliche therapeutische Aufgabe zur Verhinderung einer Bilirubin-Encephalopathie.

Als Mittel der Wahl wird heute — abgesehen von wenigen Ausnahmen[37, 43] — nahezu übereinstimmend die Austauschtransfusion zur Prophylaxe der Bilirubin-Encephalopathien auch bei diesen „reinen" Hyperbilirubinämien empfohlen. Trotz der guten Erfolge der Austauschtransfusion wird von verschiedenen Untersuchern ständig über Versuche berichtet, erstere durch weniger eingreifende therapeutische Maßnahmen zu ersetzen.

Die Wirkung der Corticoide in dieser Hinsicht ist sehr umstritten[1, 10, 27, 33, 38, 39, 42, 56]. Kaufmann[25] hat kürzlich erneut auf die Gefahr der Corticoidgaben hingewiesen, da Corticoide die ohnehin schon schwache Glukuronidbindung für Bilirubin kompetitiv blockieren können. Die von Danoff und Mitarbeitern[7, 8] beschriebene Wirkung von Glukuronsäure konnte von anderen Autoren nicht bestätigt werden[2, 20, 26]. Tierexperimentelle Untersuchungen mittels C^{14}-markierter Glukuronsäure zeigten,

daß diese exogene Glukuronsäure nicht zur Glukuronidbildung vom Organismus herangezogen wird[15, 20].

Da nach parenteralen Gaben von colloidalen Plasmaersatzmitteln ein Abfall des Blutspiegels von Bilirubin beobachtet werden kann, wurden diese Stoffe (Periston N, Dextran) mehrfach als Therapeutikum bei Hyperbilirubinämie empfohlen[19, 27, 31, 33, 34, 50]. In Übereinstimmung mit der Annahme von Schmidt[48] konnten wir in vorausgegangenen Untersuchungen an Frühgeborenen nachweisen[11, 12], daß die Zufuhr dieser Colloide eine Verdrängung der Albumine mit dem daran gebundenen Bilirubin aus der Blutbahn in die Gewebe zur Folge hat, keineswegs aber eine vermehrte Bilirubinausscheidung bewirkt. Wir haben deshalb vor der Anwendung von Periston N und Macrodex bei Hyperbilirubinämien gewarnt. Im Gegensatz zu diesen Ergebnissen konnte Schröter[50] (zit. b.[11]) im Tierversuch eine durchaus protektive Wirkung von Periston N in bezug auf das Entstehen einer Bilirubin-Encephalopathie eindrucksvoll nachweisen. Zur Klärung dieser sich widersprechenden Ergebnisse haben wir die im folgenden dargestellten Untersuchungen durchgeführt.

Methodik

Versuchstiere waren Kaninchen beiderlei Geschlechts im Gewicht von 1000—2000 g. Den Tieren wurde in Anlehnung an die Methode von Richter[44] ein PVC-Katheter operativ in die V. jugularis eingelegt. Erst nach reizloser Einheilung des Katheters wurden die Tiere in Versuch genommen. Die Dauerinfusion erfolgte nach der von Richter[45] ausführlich beschriebenen Methode. Infundiert wurde eine Bilirubinlösung (Bilirubin purissimum Chinon Budapest) folgender Zusammensetzung: 1,85 g wasserfreies Na_2CO_3 und 0,5 g Bilirubin wurden in 100 ml Aqua bidest. warm gelöst. Diese Lösung wurde mit 15 ml 1n HCl versetzt und auf 150 ml mit Aqua bidest. aufgefüllt. Der p_H dieser Lösung betrug 8,5. Bei einem Teil der Versuche wurden 50 ml Aqua bidest. durch eine gleiche Menge Periston N (Bayer) ersetzt. Infundiert wurden 15 ml/kg/Std entsprechend 50 mg Bilirubin/kg/Std und 5 ml Periston/kg/Std in die V. jugularis. 15stündige Infusion sowohl des peristonfreien als auch des peristonhaltigen Lösungsmittels ohne Bilirubinzusatz wurde von den Tieren ohne Zeichen einer Schädigung überstanden. Die Blutentnahmen erfolgten während der Infusion aus der Ohrvene nach optimaler Erwärmung des Ohres[52] und postmortal durch Herzpunktion. Bilirubin im Ohrvenenblut wurde bestimmt nach der Mikromethode von Mertz u. West[35] und im Herzblut nach Jendrassik u. Cleghorn[21]. Rest-N und Serumeiweiße wurden kjeldahlometrisch und mittels Papierelektrophorese bestimmt. Weiterhin wurden bei allen Tieren postmortale Suboccipitalpunktionen durchgeführt, die aber in den wenigsten Fällen einen absolut blutfreien Liquor ergaben, dessen Bilirubingehalt nach Jendrassik[21] bestimmt

wurde. Bei einigen Tieren wurde während der Infusion nach 4 und 7 Std die Blase durch Katheterisieren oder Exprimieren entleert. Im Harn wurde Bilirubin quantitativ nach JENDRASSIK u. GROF[22] und qualitativ papierchromatographisch nach SCHMID[46] ermittelt. Unmittelbar nach dem Tode der Tiere wurde das Gehirn entnommen, in Ringerlösung abgespült und mit einer Pinzette von den makroskopisch sichtbaren Blutgefäßen befreit. Nach oberflächlichem Trocknen zwischen Filterpapier wurde das gewogene Gehirn unter Zusatz einer kleinen Menge von Aceton p.a. im Glashomogenisator nach POTTER-ELVEHJEM bei 0—2°C im Kühlraum homogenisiert. Dem Homogenat wurde weiteres Aceton zugesetzt, bis insgesamt 2 ml Aceton/g Gewebe vorlagen. Nach Aufbewahrung über Nacht im Kühlraum wurde zentrifugiert. Dabei erhält man einen weißgrauen Eiweißniederschlag und einen reingelben klaren Überstand, dessen Extinktion im Stufenphotometer mit Filter S 47 gemessen wurde. Bei einem Wassergehalt von 80% im Gehirn löst sich das in 1 g Gewebe vorhandene Bilirubin nach Zugabe von 2 ml Aceton in einem Volumen von 2,8 ml etwa 72%igem Aceton. Als Standard wurde je 0,1 ml verschiedener Blutseren, deren Bilirubingehalt nach JENDRASSIK ermittelt worden war, entsprechend der Methode von MERTZ u. WEST[35] mit 2,5 ml 75%igem (an Stelle von 80%) Aceton versetzt. Die Extinktion betrug bei 1 cm Schichtdicke 0,10 für 1,04 γ Bilirubin/ml der ebenfalls etwa 72%igen Acetonendlösung. Mit diesem Wert wurde die Extinktion des Hirnextraktes umgerechnet auf γ Bilirubin/g Feuchtgewicht.

Versuchsergebnisse

In Vorversuchen injizierten wir einigen Kaninchen 15—50 mg Bilirubin/kg im Stoß in eine Ohrvene und verfolgten für die Dauer von 60 min den Verlauf des Bilirubinspiegels im Blut. Dabei ergab sich im Mittel eine HWZ von etwa 22 min entsprechend einer Eliminationskonstante $K_2 = 1{,}9\ \text{Std}^{-1}$. Aus dem im halblogarithmischen Raster erhaltenen Anfangsblutspiegel zur Zeit t ergab sich ein relatives Verteilungsvolumen $V_{rel} = 0{,}12—0{,}16\ \text{cm}^3/\text{g}$. Dieser Wert von 12—16% des Körpergewichts liegt höher als das für Kaninchen angegebene Blutvolumen von rund 6,7%[18] und zeigt, daß trotz der schnellen Elimination beträchtliche Mengen an Bilirubin zunächst in die Gewebe abwandern. Aus Verteilungsvolumen und Eliminationskonstante errechnet sich eine totale Clearance von $Cl_{tot} = 4—5\ \text{cm}^3/\text{min/kg}$. Unter der Annahme, daß das errechnete Verteilungsvolumen auch unter den Bedingungen der Dauerinfusion gültig ist, ergibt sich aus der Beziehung

$$\text{Gleichgewichtsblutspiegel} = \frac{\text{Zufuhr (mg/min)}}{Cl_{tot}\ (\text{cm}^3/\text{min})}$$

für einen gewünschten Blutspiegel von 25 mg-% eine Zufuhrgeschwindigkeit von 60—70 mg

pro kg/Std (Kinetische Erwägungen und Berechnungen siehe bei Dost[14]). Wir wählten deshalb für die Infusion von Bilirubin zunächst eine Geschwindigkeit von 50 mg/kg/Std. Wir fanden, daß die Tiere bereits bei diesen Mengen nicht mehr in der Lage sind, einen Gleichgewichtsblutspiegel einzustellen (Abb. 1). Die Bilirubinkonzentration steigt bis zum Tode kontinuierlich an und zeigt keine Unterschiede zwischen den mit

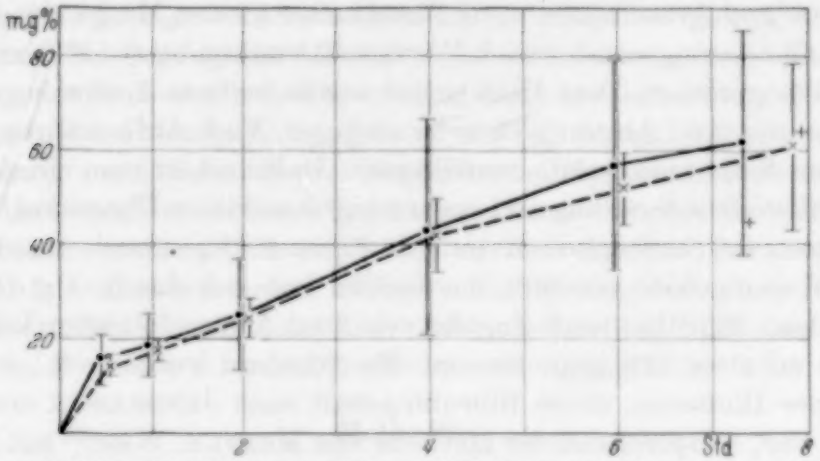


Abb. 1. Verlauf des Bilirubinspiegels (Mikromethode) unter intravenöser Dauerinfusion von 50 mg/kg/Std Bilirubin •——• ohne Periston N; ×——× mit Periston N (5 ml/kg/Std) + Mittelwerte nach Jendrassik u. Cleghorn

und ohne Periston N infundierten Tieren. Die Überlebensdauer beider Versuchsgruppen (Tabelle 1) ist gleich.

Die Bestimmung der Bilirubinkonzentration im p. m. erhaltenen Liquor cerebrospinalis ergab wegen der teilweise blutig erfolgten Punktion nur in einzelnen Versuchen brauchbare Ergebnisse, die eine statistische Aussage nicht zulassen. Die Werte lagen bei 2 Tieren ohne Periston N bei etwa 0,2 mg-% und bei 2 Tieren mit Periston N bei etwa 0,6 mg-%.

Wesentliche Differenzen ergaben sich bei der Bestimmung des Bilirubingehalts im Gehirn nach Acetonextraktion. Um auszuschließen, daß das aus dem Gehirn extrahierte Bilirubin lediglich aus dem im Gehirn noch vorhandenen Blut stammt, haben wir 4 Kaninchen Bilirubin im Stoß i. v. injiziert und die Tiere unmittelbar darauf durch Luftembolie getötet. Die Bilirubinmenge war mit 75 mg/kg so gewählt, daß der Blutspiegel von indirektem Bilirubin zum Zeitpunkt des Todes mit dem der beiden Infusionsgruppen vergleichbar war (s. Tabelle 1, Zeile c).

Unter den Bedingungen der Stoßinjektion zeigte das Gehirn makroskopisch keine sichtbare Gelbfärbung. Die aus dem Gehirn extrahierbare Bilirubinmenge war wesentlich geringer als bei den Tieren, die Bilirubin in Form einer Dauerinfusion erhalten hatten. Diese Differenz besteht auch, wenn die aus dem Gehirn extrahierbare Bilirubinmenge auf den Blutspiegel von indirektem Bilirubin bezogen wird (Tabelle 1, Zeile e u. f).

Tabelle 1

	1 Stoßbelastung —	2 Dauerinfusion + Periston	3 Dauerinfusion —	½ p	¹/₃ p	²/₃ p
a) Gewicht der Tiere (g)	1800±167 (4)	1610±247 (8)	1420±364 (8)	>0,05	>0,05	>0,05
b) Überlebensdauer (Std)	—	7,83±2,44 (8)	7,32±1,74 (8)	—	—	>0,05
c) γ Indirektes Bilirubin/ml Blut	404±28 (4)	445±138 (8)	634±229 (8)	>0,05	>0,05	>0,05
d) γ Direktes Bilirubin/ml Blut	30±18 (4)	442±187 (8)	264±86 (8)	<0,0027	<0,001	0,02 <p <0,05
e) γ Bilirubin (indirekt)/g Gehirn	8,1±1,35 (4)	28,2±8,25 (7)	23,1±10,06 (6)	<0,0027	=0,02	>0,05
f) $\frac{\gamma \text{ indirektes Bilirubin/g Gehirn}}{\gamma \text{ indirektes Bilirubin/ml Blut}} \cdot 100$	2,0±0,42 (4)	6,8±2,87 (7)	3,4±1,10 (6)	<0,01	0,02 <p <0,05	<0,02

Zahlen in Klammern = Anzahl der Versuche.

Werte nach intravenöser Zufuhr von Bilirubin im Stoß (75 mg/kg) oder als Dauerfusion (50 mg/kg/Std) ohne und mit Periston N (5 ml/kg/Std)

Bei gleicher Betrachtung ergab sich, daß unter der Infusion von Periston N signifikant mehr Bilirubin aus dem Gehirn extrahierbar war, als bei den Tieren, denen Bilirubin allein infundiert worden war (Tabelle 1, Zeile f).

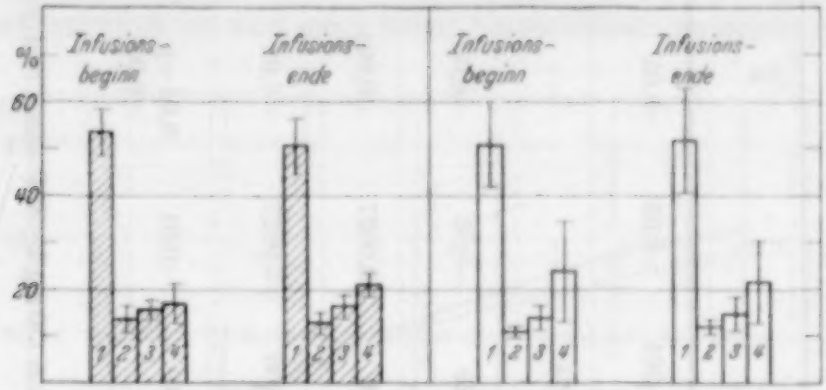


Abb. 2. Serumeiweißfraktionen (Papierelektrophorese) unter intravenöser Dauerinfusion von 50 mg/kg/Std Bilirubin. ■ mit Periston; □ ohne Periston. 1 = Albumin, 2 = α-, 3 = β-, 4 = γ-Globulin

Wie aus Tabelle 2 zu ersehen ist, zeigen die Bluteiweißkörper unter der Infusion sowohl mit als auch ohne Periston N nur geringe Verschiebungen. Der Abfall der Gesamteiweißwerte bei beiden Versuchsgruppen ist nicht signifikant. Die mit Periston N behandelte Gruppe läßt bei

Tabelle 2

		n	30 min nach Infusionsbeginn	Postmortal	D	P
Gesamteiweiß	mit Periston	8	6,08 ± 0,73	5,32 ± 0,82	0,76 ± 1,16	>0,05
g-%	ohne Periston	6	6,01 ± 0,65	5,32 ± 1,23	0,69 ± 1,38	>0,05
Rest-N	mit Periston	8	19,1 ± 7,15	43,5 ± 19,48	24,4 ± 18,3	<0,01
mg-%	ohne Periston	6	24,5 ± 10,35	36,0 ± 9,10	11,5 ± 5,2	<0,01

Eiweiß und Rest-N im Serum unter intravenöser Dauerinfusion von 50 mg/kg/pro Std Bilirubin allein und mit 5 ml/kg/Std Periston N

papierelektrophoretischer Auftrennung unter der Infusion eine Verschiebung der Eiweißfraktionen erkennen. Die Albumine fallen von 3,24 ± 0,39 g-% auf 2,68 ± 0,53 g-%. Diese Verminderung um 0,56 ± 0,48 g-% ist statistisch signifikant (Paarvergleich, $p < 0{,}02$).

Die Rest-N-Werte im Blut stiegen bei beiden Versuchsgruppen während der Infusion signifikant an. Die Differenzen des Anstiegs zwischen beiden Gruppen von 24,4 und 11,5 mg-% ist zufällig ($p > 0{,}05$).

In den Harnportionen der 4.—7. Infusionsstunde wurde unter der Infusion von Periston N deutlich vermehrt Bilirubin ausgeschieden. Die

Werte betrugen bei 5 Tieren unter Peristonzufuhr 0,52—2,17 mg pro kg/Std (Mittel 1,29), bei 3 Tieren ohne Periston N 0,12—0,20 (Mittel0,17). Diese Mehrausscheidung geht gleichzeitig einher mit einer vermehrten Harnmenge unter Peristonzufuhr (8,64 ml/kg/Std gegenüber 4,70 ml/kg pro Std). Papierchromatographisch ließ sich im Harn neben einem sehr geringen Anteil an indirektem Bilirubin der Hauptteil als direktes Bilirubin nachweisen. Nur das direkte Bilirubin wurde bei gleichzeitiger Peristoninfusion vermehrt ausgeschieden.

Besprechung der Versuchsergebnisse

Eine große Zahl der Untersucher, die sich mit dem Problem des Kernikterus bei Frühgeborenen ohne Blutgruppenunverträglichkeit befassen, weisen auf die fehlende Korrelation zwischen Blutspiegel und Auftreten des Kernikterus hin[17, 36, 51, 54]. Diese fehlende Beziehung macht es nötig, neben dem Bilirubingehalt des Blutes noch andere Faktoren für das Entstehen der Bilirubin-Encephalopathie verantwortlich zu machen. Zu jenen Faktoren zählt man in erster Linie die unterschiedliche Durchlässigkeit der Blutgewebs-, insbesondere der Bluthirnschranke[3]. Waters u. Britton[55] konnten im Tierversuch eine erhöhte Durchlässigkeit der Bluthirnschranke für Bilirubin bei neugeborenen Ratten nachweisen. In ähnlicher Weise fanden Lee und Mitarbeiter[32] eine Abhängigkeit der Permeabilität der Blutliquorschranke vom Alter der Tiere, wie sie Schmöger[49] auch aus seinen klinischen Untersuchungen postuliert.

Als weiterer wesentlicher Faktor für das Entstehen des Kernikterus wird die Bindungskapazität der Bluteiweißkörper für Bilirubin angesehen, die praktisch ausschließlich von den Albuminen abhängig ist[12, 13, 28, 41]. Odell[40] und andere Untersucher [4, 24] konnten im Tierversuch nachweisen, daß Substanzen, die mit dem Bilirubin um die Bindung am Albumin konkurrieren, eine deutliche Verstärkung der Bilirubin-Encephalopathie verursachen. Andererseits führt eine Erhöhung der Bindungskapazität durch Albuminzufuhr[5, 23] zur Schutzwirkung gegenüber Bilirubin. Die Bedeutung der Albumin-Bilirubin-Bindung geht auch aus den Untersuchungen hervor, die eine positive Korrelation zwischen Eiweiß- und Bilirubingehalt im Liquor ergaben[32, 51].

In früheren Untersuchungen konnten wir zeigen[11, 12], daß durch Periston N die Albumine als kleinstmolekulare Eiweißkörper des Blutes aus der Blutbahn in die Gewebe gedrängt werden. Damit wird an das Albumin gebundenes Bilirubin verstärkt in das Interstitium eingelagert. Dieses proteingebundene Bilirubin steht mit dissoziiertem Bilirubin im Gleichgewicht, so daß mit Zunahme des gebundenen auch das freie Bilirubin im Interstitium ansteigt, welches in die Zellen eindringen kann. Damit wird durch Periston N die Gefahr der Entwicklung eines Kernikterus erhöht. Demgegenüber wird dem Periston N eine gefäßdichtende Wirkung

zugeschrieben. Auf diese Wirkung führt Schröter[50] die von ihm im Kaninchenversuch gefundene Verzögerung der Bilirubineinlagerung in das Gehirn zurück.

Bei der Beurteilung des Peristoneffektes müssen somit 2 Faktoren beachtet werden. Zum einen verdrängt Periston N die Albumine und damit Bilirubin aus der Blutbahn in die Gewebe. Zum anderen scheint Periston N eine capillardichtende Wirkung zu besitzen, die besonders für die Bluthirnschranke von Bedeutung ist. Um die Anwendung von Periston N bei der Prophylaxe des Kernikterus zu rechtfertigen, bedarf es der Klärung, welcher der beiden Faktoren im gegebenen Falle überwiegt.

Schröter hat in seinen Versuchen entsprechend der von Küster[30] angegebenen Methode Bilirubin und Periston am narkotisierten Kaninchen direkt in den peripheren Stumpf einer unterbundenen A. carotis injiziert. Abgesehen vom vorhandenen Kollateralkreislauf ist dabei die im Versuch verwendete Hirnhälfte weitgehend aus der Zirkulation ausgeschlossen und das injizierte Bilirubin und Periston N verbleiben längere Zeit in den durch die Injektion blutfrei gespülten Gefäßen. Auf diese Weise ist der bei der therapeutischen Anwendung von Periston N für den Gesamtorganismus zu beachtende Faktor der Albuminverdrängung im Gehirn weitgehend unterdrückt, und es ist möglich, daß eine tatsächlich vorliegende gefäßdichtende Wirkung zum Überwiegen kommt. Damit läßt sich aber aus dieser Versuchsanordnung nicht auf den therapeutischen Effekt von Periston N-Gaben zur Prophylaxe der Bilirubin-Encephalopathie schließen. Ungeklärt bleibt bei diesen Versuchen auch, inwieweit die Narkose der Tiere Einfluß auf die Ergebnisse hat.

Unsere am freibeweglichen, nichtnarkotisierten Tier ausgeführten Versuche ergaben im Gegensatz zu den Befunden von Schröter eine eindeutige Erhöhung der aus dem Gehirn extrahierbaren Bilirubinmenge im Vergleich zum Blutspiegel an indirektem Bilirubin, wenn den Tieren gleichzeitig Periston N infundiert wurde. Bei dieser Betrachtung halten wir den Blutspiegel an indirektem Bilirubin und nicht an Gesamtbilirubin als Bezugsgröße für wesentlich, da nach den Angaben von Claireaux[6] bei Bilirubin-Encephalopathien praktisch nur indirektes Bilirubin im Gehirn vorhanden ist.

Unter unserer Versuchsanordnung mußte Periston N sowohl seine albuminverdrängende als auch seine gefäßabdichtende Wirkung entfalten. Das Ergebnis zeigt eindeutig, daß unter der Zufuhr von Periston N bei bestehender Hyperbilirubinämie mit einer verstärkten Einlagerung von Bilirubin in das Gehirn zu rechnen ist. Dies wird sich bei Neu- und insbesondere bei Frühgeborenen um so stärker bemerkbar machen, als bei ihnen im Vergleich zu den von uns verwendeten jugendlichen Kaninchen eine stärkere Durchlässigkeit der Bluthirnschranke angenommen werden muß (s. o).

Ein Vergleich derartiger im Tierversuch gewonnener Ergebnisse mit den Verhältnissen beim Menschen ist im allgemeinen nur mit größter Vorsicht anzustellen. Dies gilt um so mehr, als KÜSTER[30] in Versuchen mit der oben angeführten Methodik nachgewiesen hat, daß bei Kaninchen erst bei einer Bilirubinkonzentration von etwa 100 mg-% in der Durchströmungsflüssigkeit eine Bilirubineinlagerung in das Gehirn erfolgt. Diese Ergebnisse würden, isoliert betrachtet, auf ein wesentlich unterschiedliches Verhalten der Bluthirnschranke beim Kaninchen und beim menschlichen Neugeborenen hinweisen. Wir konnten allerdings in unseren Versuchen feststellen, daß selbst bei den Tieren mit niedrigstem postmortalen Blutspiegel an indirektem Bilirubin (47 mg-% ohne Periston N, 26 mg-% mit Periston N) eine eindeutige, bereits makroskopisch feststellbare Gelbfärbung des Gehirns vorhanden war, und daß sich aus diesem Gehirn beträchtlich größere Bilirubinmengen extrahieren ließen, als dies nach Stoßbelastungen selbst bei höherem Bilirubinspiegel möglich war. Daraus geht hervor, daß für das Entstehen einer Bilirubin-Encephalopathie nicht so sehr die momentane Bilirubinkonzentration im Blut allein, sondern deren Einwirkungsdauer verantwortlich zu machen ist, ein Umstand, auf den KÜSTER[30] bereits hingewiesen hatte.

Eine weitere Schwierigkeit beim Vergleich der im Tierversuch gewonnenen Ergebnisse mit den Befunden der Klinik liegt in der unterschiedlichen Glukuronidsynthese bei Kaninchen und Neugeborenen. Die Ursache für die Hyperbilirubinämie des unreifen Neugeborenen liegt ja gerade im Mangel der Fähigkeit, indirektes zu direktem Bilirubin umzuwandeln, bedingt durch ein im fetalen Leben durchaus physiologisches Fehlen der Glukuronyltransferase[47]. Im Gegensatz dazu haben Kaninchen eine ausgesprochen gute Glukuronidbildungsfähigkeit, die wahrscheinlich nicht nur auf die Leber beschränkt ist, sondern auch in anderen Organen erfolgen kann. Bei Ratten konnten TENHUNEN und Mitarbeiter[53] eine extrahepatische Glukuronidbildung in Darmmucosa und Niere nachweisen.

Unter unseren Versuchsbedingungen waren die Tiere in der Lage, beträchtliche Mengen Bilirubin in das Glucuronid umzuwandeln und somit harnfähig zu machen. Einen Einfluß dieses direkten Bilirubins auf die Entstehung der Bilirubin-Encephalopathie möchten wir nach den Ergebnissen von CLAIREAUX[6] allerdings ablehnen. In Zusammenhang mit dieser Glukuronidbildung ist jedoch die Zunahme der Bilirubinausscheidung im Harn unter der Zufuhr von Periston N zu beurteilen. Unsere Ergebnisse weisen darauf hin, daß Periston N neben der rein diuretischen Wirkung möglicherweise einen direkten Einfluß auf die Ausscheidung von Bilirubin ausübt, da mit einer Zunahme der Harnmenge um das 2—3fache die Ausscheidung an direktem Bilirubin um das etwa 7fache zunimmt. Dies widerspricht den Angaben von SCHMIDT[48], der unter

Periston N keine wesentliche Zunahme der Bilirubinausscheidung im Harn fand. Hierfür dürfte die unterschiedliche Versuchsanordnung verantwortlich zu machen sein. Unter den Bedingungen der Bilirubindauerinfusion haben die Tiere reichlich Gelegenheit, größere Mengen an direktem Bilirubin zu bilden, dessen Ausscheidung möglicherweise durch Periston N beeinflußt wird. Papierchromatographisch konnten wir jedoch keinen Einfluß auf die Ausscheidung von indirektem Bilirubin finden. Da beim Neugeborenen mit Hyperbilirubinämie die Fähigkeit zur Bildung von direktem Bilirubin fehlt, dürfte auch bei diesem eine Verstärkung der Bilirubinausscheidung unter Periston N, wie sie Hempel u. Schmidt[19] annahmen, nicht erfolgen.

Inwieweit die in unseren Versuchen höheren Werte an direktem Bilirubin im Blut unter der Zufuhr von Periston N ($0{,}02 < p < 0{,}05$) als Peristoneffekt anzusehen sind, können wir nach den vorliegenden Ergebnissen nicht entscheiden. Im Falle einer echten Peristonwirkung ist diese nach den oben angeführten Unterschieden der Glukuronidbildungsfähigkeit bei Kaninchen und Neugeborenen nicht als therapeutischer Effekt bei klinischer Anwendung von Periston N zu erwarten.

Die Unterschiede der p.m. Bilirubinwerte im Blut bei Bestimmung nach Mertz u. West (Abb. 1) und nach Jendrassik (Tabelle 1) lassen sich zwanglos durch die hohe Konzentration an direktem Bilirubin erklären. Die Methode nach Mertz u. West ergibt genaue Werte für indirektes Bilirubin nur bei niedriger Konzentration an direktem, wie sie normalerweise beim Neugeborenen vorliegt. Der mittels dieser Mikromethode in unseren Versuchen bestimmte Verlauf der Bilirubinkonzentration im Blut (Abb. 1) soll nur ein angenähertes Bild über das Verhalten beider Versuchsgruppen ergeben.

Nach stoßartiger Zufuhr von Periston N resultiert bei Frühgeborenen[12] und auch bei älteren Kindern (über diese Untersuchungen soll an anderer Stelle berichtet werden) ein temporärer Abfall des Serumeiweißes auf Kosten der Albumine. Ein gleiches Verhalten fanden wir unter der Dauerinfusion von Periston N am Kaninchen, jedoch in abgeschwächter Form. Die geringe, nicht signifikante Verminderung der Serumeiweiße um 0,76 g-% erfolgt zum überwiegenden Teil auf Kosten der Albumine, die um 0,56 g-% signifikant abfallen. Die nicht signifikante Verminderung des Gesamteiweißes in der Kontrollgruppe verteilt sich gleichmäßig auf alle Proteinfraktionen (Abb. 2 u. Tabelle 2). Unter den Bedingungen der Dauerinfusion von Periston N scheint durch Einstellung eines Gleichgewichtes zwischen Blut und Interstitium ein abschwächender Effekt aufzutreten. Unter der langdauernden Einwirkung von Periston N kommt es nicht nur zum Verdrängen der Albumine aus der Blutbahn in die Gewebe, es tritt wahrscheinlich auch Periston N selbst aus der Blutbahn aus, wobei ein Teil der Albumine in das Blut zurückkehrt. Aus dem

Interstitium in die Zellen eingedrungenes Bilirubin nimmt an diesem Austausch nicht mehr teil.

Der in beiden Versuchsgruppen gleichartige Anstieg des Rest-N im Blut ist wahrscheinlich ein agonaler Zustand. Die Tiere sterben unter der Infusion nach vorausgehenden Gleichgewichtsstörungen mit schlaffen Lähmungen oder auch Krämpfen unter Schnappatmung. Die dadurch bedingte Hypoxie kann als Ursache für diese Azotämie verantwortlich gemacht werden.

Im Zusammenhang mit den Ergebnissen von SCHMIDT[18] und unseren bisherigen Erfahrungen an Frühgeborenen[11, 12] möchten wir nach diesen Untersuchungen vor der Anwendung von kolloidalen Blutersatzmitteln zur Prophylaxe des Kernikterus bei Hyperbilirubinämie ohne Inkompatibilität dringend warnen. Inwieweit die von anderen Untersuchern[5, 23] gefundene Schutzwirkung von Albuminzufuhr — im Sinne einer Erhöhung der Bilirubinbindungskapazität — therapeutisch ausgewertet werden kann, soll in weiteren Tierversuchen geklärt werden.

Zusammenfassung

Es wurden Versuche über die Einlagerung von Bilirubin in das Gehirn an nichtnarkotisierten, freibeweglichen Kaninchen unter intravenöser Dauerinfusion von Bilirubin ohne und mit Zusatz von Periston N durchgeführt.

1. Der Verlauf des Bilirubinblutspiegels und die Überlebensdauer verhalten sich bei beiden Versuchsgruppen gleichartig.

2. Nach gleichzeitiger Zufuhr von Periston N läßt sich aus dem Gehirn signifikant mehr Bilirubin extrahieren als bei der Kontrollgruppe.

3. Unter der Zufuhr von Periston N wird gleichlaufend mit dessen diuretischem Effekt vermehrt direktes, nicht dagegen indirektes Bilirubin im Harn ausgeschieden.

Nach diesen Ergebnissen möchten wir die Anwendung von Periston N und ähnlichen kolloidalen Blutersatzmitteln bei der Hyperbilirubinämie des Neugeborenen als kontraindiziert betrachten, da damit die Gefahr einer Bilirubin-Encephalopathie verstärkt wird.

Herrn Professor Dr. Dr. E. STRACK, Direktor des Physiologisch-chemischen Instituts der Universität Leipzig, sind wir für die freundliche Überlassung der Dauerinfusionsgeräte zu Dank verpflichtet.

Literatur

[1] AURICCHIO, S., E. MARTUCCI e V. MORNONE: Pediatria (Napoli) **14**, 11 (1960).
[2] BABINI, B., S. PALESI e C. VANNUCCHI: Minerva pediat. (Torino) **70**, 232 (1959).
[3] BLACK-SCHAFFER, B., S. KAMBE, M. FURUTA and W. C. MOLONEY: Amer. J. Dis. Child. **87**, 737 (1954).
[4] BLANC, W. A., and L. JOHNSON: J. Neuropath. exp. Neurol. **18**, 165 (1959).
[5] BOWEN, W. R., E. PORTER and W. J. WATERS: Amer. J. Dis Child. **98**, 568 (1959).

[6] Claireaux, A. E., P. G. Cole and G. H. Lathe: Lancet **1953/II**, 1226.
[7] Danoff, S., A. Boyer and L. E. Holt jr.: Amer. J. Dis. Child. **96**, 440 (1958). — Pediatrics **70**, 114 (1959).
[8] — C. Granitz, A. Boyer and L. E. Holt jr.: Science **127**, 759 (1958).
[9] Day, R.: Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) **85**, 261 (1954). — Pediatrics **17**, 925 (1956).
[10] Dieckhoff, J., V. Dietel u. W. Kinzer: Dtsch. Gesundh.-Wes. **15**, 949 (1960).
[11] — u. L. Theile: Münch. med. Wschr. **102**, 209 (1960).
[12] — — u. H. Theile: Z. Kinderheilk. **82**, 539 (1959).
[13] Di Leo, F. P., C. A. Buttaro e B. Bianconi: Minerva med. (Torino) **50**, 1015 (1959).
[14] Dost, F. H.: Der Blutspiegel. Leipzig: Thieme 1953.
[15] Driscoll, S. R. M. Dowben, L. Grana, A. Wilkinson and D. Y. Y. Hsia: Amer. J. Dis. Child. **98**, 581 (1959).
[16] Ebnöter, P., u. M. Vest: Ann. paediat. (Basel) **193**, 279 (1959).
[17] Fargasova, J.: Excerpta med. (Amst.), Sect VII **14**, 153 (1960).
[18] Feringa, K. J., u. S. van Crefeld: Ned. T. Geneesk. **65**, 1297 (1921).
[19] Hempel, H. C., u. L. Schmidt: Kinderärztl. Prax. **25**, 57 (1957); **26**, 527 (1958).
[20] Jeliu, G., R. Schmid and S. Gellis: Pediatrics **23**, 92 (1959).
[21] Jendrassik, L., u. R. A. Cleghorn: Biochem. Z. **289**, 1 (1937).
[22] — u. P. Grof: Biochem. Z. **296**, 71 (1938).
[23] Johnson, L., E. Figueroa, M. L. Garcia and H. Newmark: Amer. J. Dis. Child. **98**, 602 (1959).
[24] — F. Sarmiento, W. A. Blanc and R. Day: Amer. J. Dis. Child. **97**, 591 (1959).
[25] Kaufmann, H. J.: Dtsch. med. Wschr. **85**, 1090 (1960).
[26] — R. Knöpfli u. A. Hottinger: Pediat. int. (Roma) **9**, 489 (1959). — Ann. pediat. (Basel) **194**, 46 (1960).
[27] Kiss, P.: Zbl. Kinderheilk. **72**, 23 (1960).
[28] Klatskin, G., and L. Bungards: J. clin. Invest. **35**, 537 (1956).
[29] Küster, F., u. A. Dortmann: Dtsch. med. Wschr. **83**, 1193 (1958).
[30] — u. H. Krings: Z. Kinderheilk. **67**, 503 (1950).
[31] Kutor, J.: Excerpta med. (Amst.) Sect. VII **14**, 87 (1960).
[32] Lee, T. C., and D. Y. Y. Hsia: J. Lab. clin. Med. **54**, 512 (1959).
[33] Martius, G.: Dtsch. med. Wschr. **83**, 1681 (1958).
[34] — u. F. Prediger: Dtsch. med. Wschr. **80**, 1134 (1955).
[35] Mertz, J. E., and C. D. West: Amer. J. Dis. Child. **91**, 19 (1956).
[36] Meyer, T. C.: Arch. Dis. Childh. **31**, 75 (1956).
[37] Mores, A., I. Fargasova u. E. Minrikova: Acta paediat. **48**, 590 (1959).
[38] Murano, G.: Pediat. int. (Roma) **9**, 507 (1959). — Arch. franç. Pédiat. **16**, 861 (1959). — Riv. Clin. pediat. **63**, 401 (1959).
[39] — u. S. Auricchio: Ann. paediat. (Basel) **193**, 342 (1959).
[40] Odell, G. B.: J. clin. Invest. **38**, 823 (1959). — J. Pediat. **55**, 268 (1959).
[41] Pedersen, K. O., u. J. Waldenström: Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. **245**, 152 (1937).
[42] Pontorieri, N., u. F. Zimbalatti: Pediatria (Napoli) **67**, 847 (1959).
[43] Rapmund, G., J. M. Bowman and R. C. Harris: Amer. J. Dis. Child. **99**, 604 (1960).
[44] Richter, H.: Z. ges. exp. Med. **129**, 573 (1958).
[45] — Wissensch. Z. Univ. Leipzig, Math.-nat. Reihe **7**, 357 (1957/58).
[46] Schmid, R.: J. biol. Chem. **229**, 881 (1957).
[47] — S. Buckingham, L. Hammaker and G. Medenilla: Amer. J. Dis. Child. **98**, 631 (1959).

[48] Schmidt, H.: Z. Kinderheilk. **82**, 30 (1959).
[49] Schmöger, R.: Arch. Kinderheilk. **150**, 226 (1955).
[50] Schröter, M.: Dissertation Leipzig 1960.
[51] Stempfel, R., u. R. Zetterström: Pediatrics **16**, 184 (1955).
[52] Strack, E., H. Theile u. H. Richter: Z. ges. exp. Med. **130**, 24 (1958).
[53] Tenhunen, R., u. R. Torsti: Scand. J. clin. Lab. Invest. **11**, 162 (1959).
[54] Tezner, O., u. J. Levi: Ann. paediat. (Basel) **193**, 247 (1959).
[55] Waters, W. J., and H. A. Britton: Pediatrics **15**, 45 (1955).
[56] Wiesener, H.: Mschr. Kinderheilk. **108**, 1 (1960).
[57] Zetterström, R., and L. Ernster: Nature (Lond.) **178**, 1335 (1956).

Professor Dr. J. Dieckhoff, Berlin N 4, Kinderklinik der Charité,
Dr. H. Theile, Universitäts-Kinderklinik, Leipzig O 5, Oststraße 21/25

Zeitschrift für Kinderheilkunde 85, 154—160 (1961)

Aus der Kinderklinik der Freien Universität Berlin (Kaiserin Auguste Victoria Haus)
(Direktor: Prof. Dr. A. Loeschke)

Zur Deutung der Atypien der rechtsventrikulären Erregungsausbreitung im Elektrokardiogramm des Kindes*

Von

Walter Fuhrmann

Mit 5 Textabbildungen

(Eingegangen am 20. Oktober 1960)

Die Atypien der rechtsventrikulären Erregungsausbreitung werden in ihrer diagnostischen Bedeutung noch keineswegs einheitlich beurteilt. So bestehen z. B. für den sog. inkompletten Rechtsschenkelblock besonders im Kindesalter noch nicht einmal allgemein anerkannte Kriterien. Da dieser QRS-Konfiguration offensichtlich nur in einem kleinen Teil der Fälle ein pathologisches Verhalten der Erregungsausbreitung zugrunde liegt und ein „partieller Block" sicher nur selten besteht, haben wir schon früher vorgeschlagen, nicht von inkomplettem Block zu sprechen, sondern deskriptive Termini zu verwenden (Fuhrmann 1958).

Es ist bisher viel zu wenig beachtet worden, daß von einfacher Knotung in einer rechtspräkordialen Ableitung bis zu stärkerer Splitterung mehrerer Ableitungen gleitende Übergänge bestehen.

Schmitz u. Schaefer demonstrierten schon 1935 mit trägheitsloser Aufzeichnung die Feinstruktur des QRS (Abb. 1a u. b). Das Elektrokardiogramm setzt sich aus einer Vielzahl kleiner Summationsströme zusammen, die von der einheitlichen Erregung kleinster Muskelbezirke herrühren und deren etwas stoßweises Eintreffen in Form kleiner Zacken erkennbar wird. Kommt es zur gleichzeitigen und evtl. in Richtung und zeitlichem Verlauf abweichenden Erregung etwas größerer Muskelbezirke, so treten größere Zacken auf, die von den üblichen klinischen Geräten aufgezeichnet werden. Die Form der Aufzeichnung hängt u. a. entscheidend von den physikalischen Konstanten des verwandten Gerätes ab. Kleine Zacken, die bei photoelektrischer Registrierung und schneller Papiergeschwindigkeit erkennbar werden, erscheinen bei stärker gedämpfter Schreibung evtl. als Knoten oder überhaupt nicht. Solche Glättung der Kurve zeigen besonders einige direktschreibende Geräte, die mit geheiztem Griffel schreiben. Dieses Verhalten demonstriert die

* Vortrag bei der 59. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde in Kassel 1960, Kardiologisches Symposion.

Abb. 2, die die Standardableitung II aus dem Elektrokardiogramm eines Kindes mit einem Schenkelblock nach Herzoperation mit photoelektrischer Schreibung und 2 verschiedenen direktschreibenden Systemen aufgezeichnet darstellt.

Angaben über die Häufigkeit von Knotungen und Splitterungen in einzelnen Ableitungen sind nicht vergleichbar, wenn Registriersysteme mit verschiedenen Charakteristiken benutzt oder die Registriersysteme nicht angegeben werden.

Biologisch können stärkere Splitterungen in rechtspräkordialen Ableitungen durch Leitungsunterbrechung in Teilen des rechten Bündels,

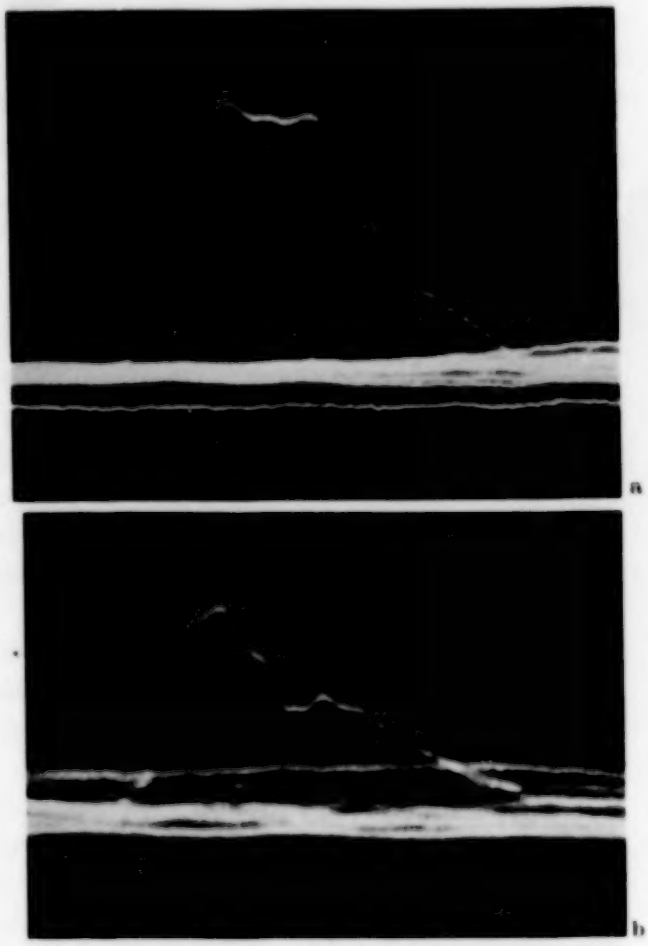


Abb. 1a u. b. Feinstruktur einer QRS-Zacke (Abl. III), aufgenommen mit dem trägheitslosen Kathodenstrahloscillographen (Aus SCHMITZ, W., u. H. SCHÄFER: Z. ges. exp. Med. **96**, 257 (1935))

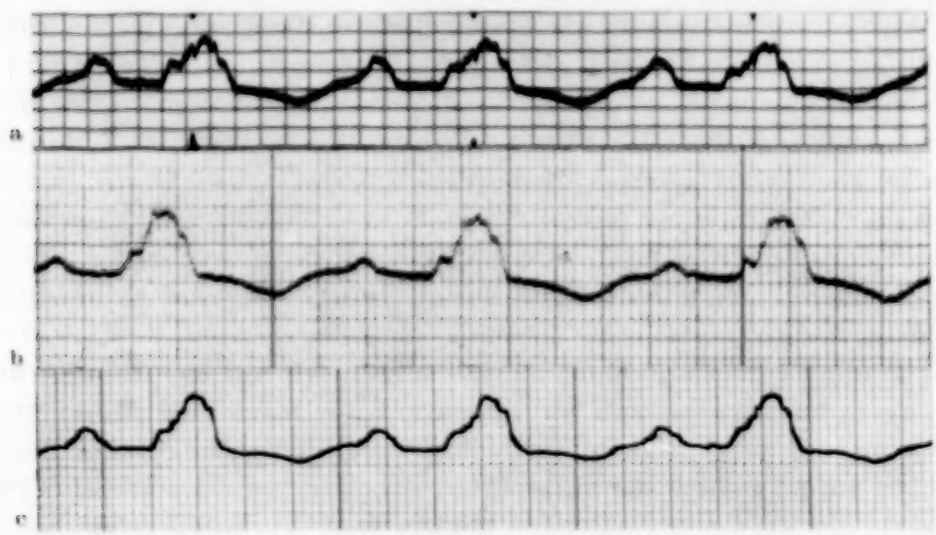


Abb. 2. Abl. II des Elektrokardiogramms eines 13jährigen Jungen mit intraventriculärer Reizausbreitungsstörung nach Operation eines Ventrikelseptumsdefektes, aufgezeichnet: a photoelektrisch, b mit Direktschreiber (Kohlepapier und Griffel), c mit Direktschreiber (geheizter Griffel und Spezialpapier)

Leitungsverzögerungen oder Besonderheiten der Anlage des Erregungsleitungssystems bedingt sein. Leitungsunterbrechungen sind klinisch Ausnahmefälle. Leitungsverzögerungen können durch toxische Faktoren, Hypoxie oder Dehnung entstehen. So wird das Auftreten der RR'-Konfiguration bei vermehrter Volumenbelastung und Dilatation des rechten Herzens so zu erklären sein, daß die Leitungsverzögerung in einem Teil der Fasern des Erregungsleitungssystems zu Umkehr des Erregungsablaufs in mehr oder weniger großen Muskelbezirken führt. Die häufige RR'-Konfiguration in rechtspräkordialen Ableitungen bei *Gesunden* ist damit nicht zu verstehen, befriedigende Deutungen hierfür sind bisher kaum gegeben worden. Bei Jahre später durchgeführten Kontrolluntersuchungen läßt sich meist diese Eigenart der Kurve bei der gleichen Person wieder demonstrieren, mitunter wechselt der Grad der Ausprägung. Hier schien uns die Annahme von Besonderheiten in der Ausbildung des Erregungsleitungssystems auf konstitutionell erblicher Grundlage am überzeugendsten.

Über die Erbgrundlagen des Elektrokardiogramms ist bisher nur sehr wenig bekannt. Außer einigen Fällen, in denen krankhafte EKG-Veränderungen als Folge von Herzmißbildungen bei mehreren Mitgliedern einer Sippe beobachtet wurden, finden sich in der Literatur kaum Hinweise. Zu nennen sind besonders die Arbeiten von PARADE u. LEHMANN, HECHT u. GUPTA und GRAF. Diese Autoren untersuchten Elektrokardiogramme von eineiigen und zweieiigen Zwillingen. Sie verwendeten nur die damals gebräuchlichen Standardableitungen und beschränkten sich auf die Feststellung, daß sich bei eineiigen Zwillingen meist ausgesprochene Ähnlichkeit des EKG zeigen läßt, die bei zweieiigen Zwillingen nicht besteht.

Wir untersuchten daher die Frage, ob diese Konkordanz bei eineiigen Zwillingen auch im Brustwandelektrokardiogramm zu finden ist und ob sie sich insbesondere auf die hier diskutierten Formvarianten der QRS-Gruppe erstreckt, was für eine Erbbedingtheit spräche. Weiterhin studierten wir das Verhalten des Elektrokardiogramms von Eltern und Geschwistern bei Kindern mit stärkerer Splitterung der rechtsthorakalen Ableitungen und Kindern, deren Elektrokardiogramm solche Splitterung nicht zeigte, um dadurch vielleicht Hinweise auf den Erbmodus zu erhalten.

Für die Zwillingsuntersuchungen konnten wir auf eine schon früher herangezogene Gruppe von Zwillingen aus der Kartei des Max Planck-Institutes für vergleichende Erbbiologie und Erbpathologie in Berlin-Dahlem zurückgreifen, die auslesefrei gewonnen wurde und bei der die Eiigkeit der Zwillinge zweifelsfrei geklärt war.

Wir wählten 2 verschiedene Gruppen: einmal 13 jugendliche eineiige Zwillinge zwischen 16 und 23 Jahren und zum anderen 10 ältere eineiige

Zwillinge zwischen 55 und 71 Jahren. Die Aufzeichnung erfolgte photoelektrisch in 3 Kanälen synchron und umschloß 14 Ableitungen. Die weit überwiegende Mehrzahl der Elektrokardiogramme zeigte in den rechts-

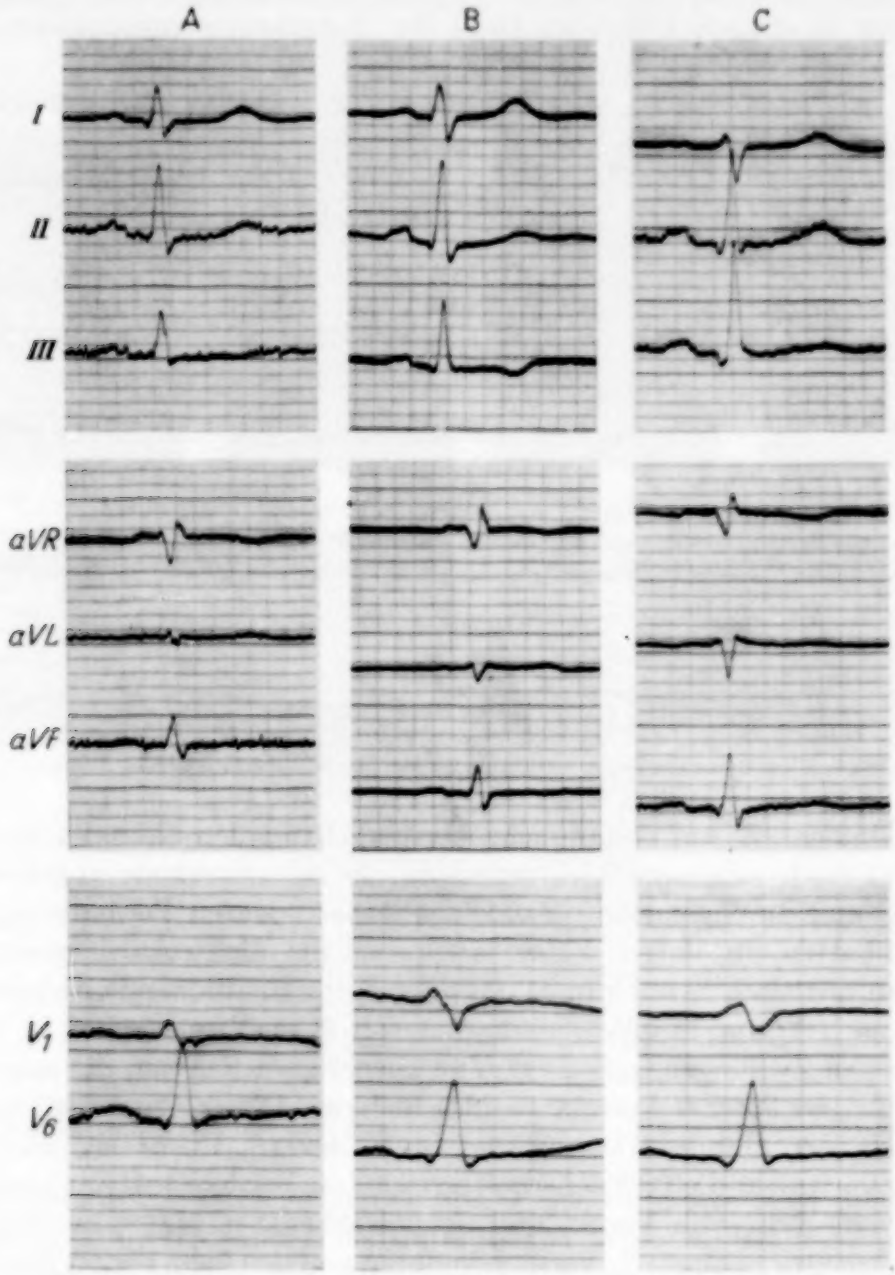


Abb. 3. Elektrokardiogramme weiblicher eineiiger Drillinge, Alter 16 Jahre

präkordialen Ableitungen mehr oder weniger ausgeprägte Knotungen oder Splitterungen meist in mehreren Ableitungen. Am ausgeprägtesten waren diese meist in den Ableitungen VR_3 und VR_4, sie waren aber fast stets auch in V_1 erkennbar.

Der Vergleich ergab Ähnlichkeiten, also Konkordanz unterschiedlichen Grades bei allen eineiigen Zwillingen, dabei war die Übereinstimmung *stark* ausgeprägt bei 17 von 23 untersuchten eineiigen Zwillingen. Knotungen und Splitterungen lagen meist zeitlich an gleicher Stelle und wichen nur in einigen Fällen im Grad der Ausprägung voneinander ab.

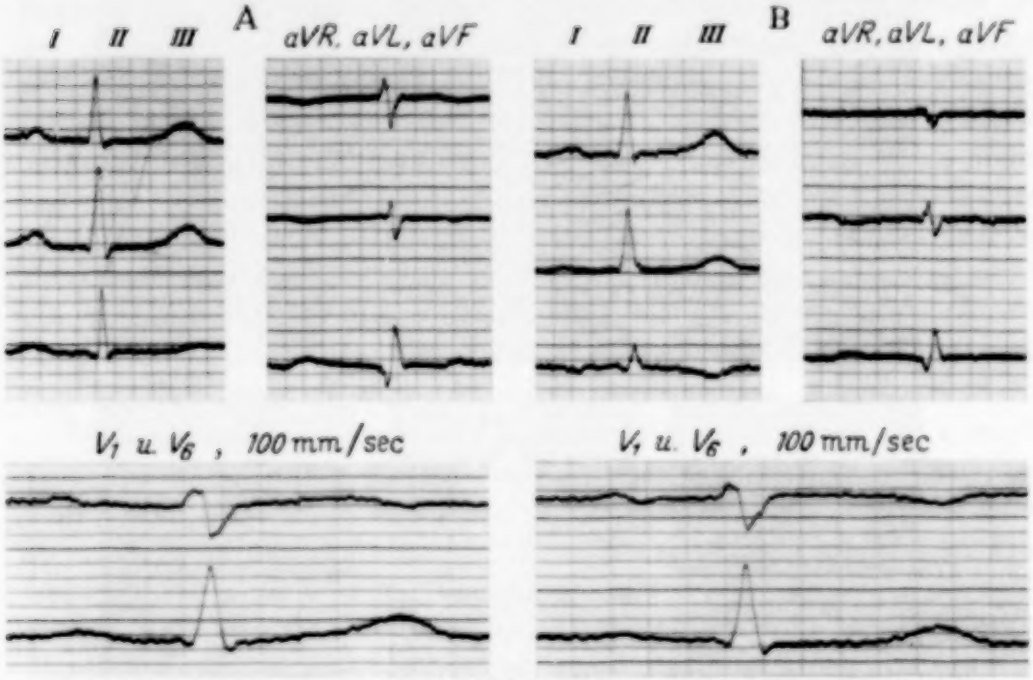


Abb. 4. Elektrokardiogramme weiblicher eineiiger Zwillinge, Alter 71 Jahre

Diese Ähnlichkeit war erstaunlicherweise auch bei den alten Versuchspersonen noch ausgesprochen, selbst da, wo Altersveränderungen des Herzens und durchgemachte Herzleiden zu sekundären Veränderungen geführt hatten. In einigen Fällen erschienen die Elektrokardiogramme geradezu identisch (Abb. 3 u. 4). Es gelang, im Blindklassifikationsverfahren nach VOGEL in der Modifikation von JUEL-NIELSEN bei 12 von 23 eineiigen Zwillingen, also 24 von 46 ausgelegten Kurven, die zusammengehörigen Partner korrekt zu klassifizieren. Dieser Wert liegt weit außerhalb der Zufallserwartung und ist in der 1%-Ebene signifikant, wenn er auch nicht die Treffsicherheit erreicht, die bei dem weit ausdrucksvariableren EEG von VOGEL und JUEL-NIELSEN u. HARVALD erzielt werden konnte. In einem 2. Versuch konnten von den beim ersten Durchgang falsch klassifizierten Paaren weitere 5 richtig zugeordnet werden. Für eine Diskussion der Ursachen für die Fehlklassifikation und den Versuch einer Analyse der Diskordanzursachen reicht die vorhandene Zeit nicht aus.

In der *2. Untersuchungsreihe* prüften wir das Verhalten des Elektrokardiogramms der Eltern und, soweit erreichbar, der Geschwister von

25 Kindern mit QRS-Splitterungen. Benutzten wir dabei eine rein empirische Gradeinteilung, die das Ausmaß der Splitterung oder Knotung in den rechtspräkordialen Ableitungen einerseits und ihre räumliche Ausdehnung andererseits berücksichtigte und gingen von Probanden mit

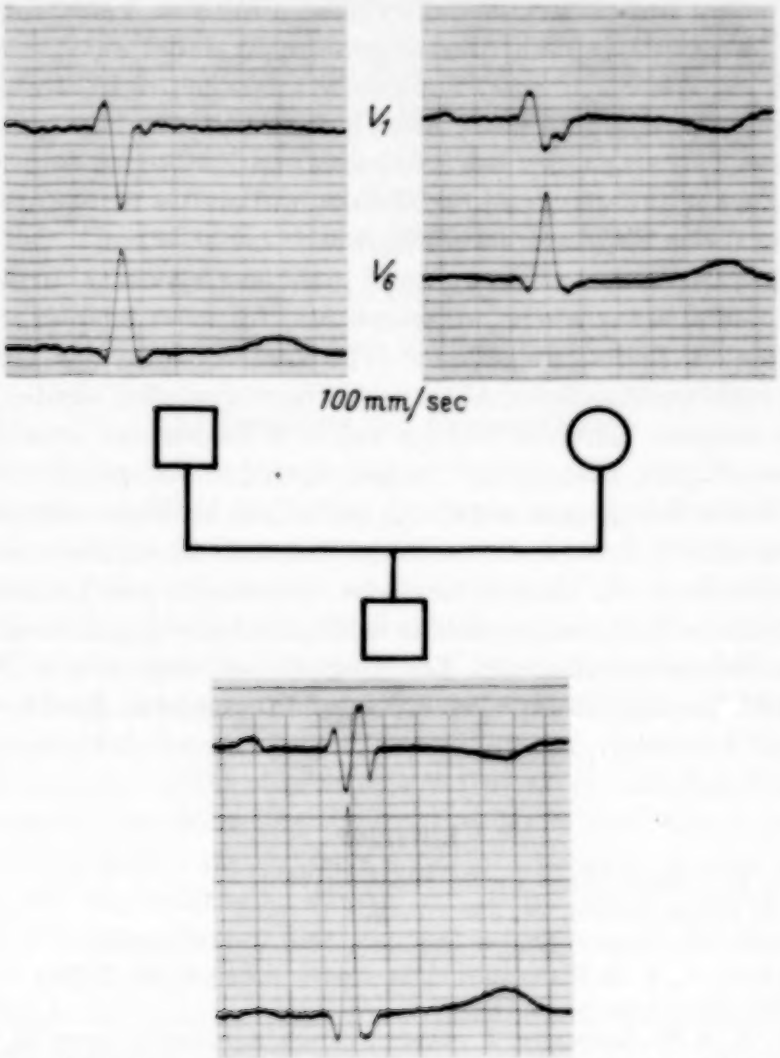


Abb. 5. Elektrokardiogramm von Vater, Mutter und Sohn mit RR'-Konfiguration bzw. Splitterung von S in V_1. Abgebildet sind die Ableitungen V_1 und V_6 mit 100 mm/sec, synchrons photoelektrisch registriert

Splitterung des QRS rechtspräkordial aus, so zeigte sich, daß dieser Index für die Probanden im Durchschnitt höher lag als für die Väter und auch die Mütter. Bei Betrachtung nur der Geschwister, ohne Probanden, lag der Index der Kinder im Durchschnitt zwischen den Werten der beiden Elternteile. Typisches Auftreten von rechtspräkordialen Splitterungen bei Probanden und Eltern zeigt die Abb. 5.

Familien von Probanden mit Elektrokardiogrammen ohne Knotung oder Splitterung in den rechtspräkordialen Ableitungen haben wir noch nicht in ausreichender Zahl untersucht, desgleichen nicht auslesefreie

Familien. Diese Untersuchungen sind zur Zeit im Gange. Erst nach ihrem Abschluß wird eine genauere Analyse des Erbmodus möglich sein. Schon jetzt läßt sich aber feststellen, daß die Struktur der QRS-Gruppe weitgehend von erblichen Faktoren abhängt. Die bisherigen Beobachtungen sind am besten mit einer multifaktoriellen additiven Vererbung in Einklang zu bringen. Das Elektrokardiogramm ist dabei selbstverständlich nur Ausdruck von Form- bzw. Funktionsvarianten des Herzmuskels und des Erregungsleitungsgewebes. Unsere Befunde werden hier gestützt von Ergebnissen Roessles, der bei Sektionen von Zwillingen und Familienangehörigen auf auffallende Ähnlichkeiten im Bau des Erregungsleitungsgewebes und der Papillarmuskeln hinwies.

Die hier vertretene Auffassung steht nicht im Gegensatz zur Annahme, daß durch hämodynamische, degenerative, toxische oder entzündliche Veränderungen, Splitterungen oder evtl. Verbreiterung des QRS-Komplexes in rechtspräkordialen Ableitungen hervorgerufen werden können. Derartige exogene Einflüsse werden auf dem Boden der jeweiligen erblichen Veranlagung mehr oder weniger leicht zu entsprechender Manifestation in der Erregungsausbreitung und damit im Elektrokardiogramm führen. So wäre z. B. auch die auffällige Tatsache zu erklären, daß offensichtlich gleiche z. B. hämodynamische Veränderungen keineswegs bei allen Patienten stets entsprechende EKG-Veränderungen auslösen, andererseits Besonderheiten der Erregungsausbreitung, wie z. B. ausgeprägte RR'-Konfiguration, also der sog. inkomplette Rechtsschenkelblock der Literatur, nicht selten bei herz- und kreislaufgesunden Personen bestehen.

Literatur

Fuhrmann, W.: Mschr. Kinderheilk. **106,** 62 (1958).
Graf, L.: Z. Kreisl.-Forsch. **31,** 337 (1939).
Hecht, H., u. I. C. Gupta: Dtsch. Arch. klin. Med. **181,** 160 (1938).
Juel-Nielsen, N., u. B. Harvald: Acta genet. (Basel) **8,** 57 (1958).
— u. A. Nielsen: Acta genet. (Basel) **8,** 147 (1958).
Parade, G. W., u. W. Lehmann: Z. mensch. Vererb. u. Konstit.-Lehre **22,** 96 (1939).
Roessle, R.: Die pathologische Anatomie der Familie. Berlin: Springer 1940.
Schaefer, H.: Das Elektrokardiogramm. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1951.
Schmitz, W., u. H. Schaefer: Z. ges. exp. Med. **96,** 257 (1935).
Vogel, F.: Über die Erblichkeit des normalen Encephalogramms. Stuttgart: Thieme 1958.

Dr. Walter Fuhrmann, Berlin-Charlottenburg 1, Heubnerweg 6,
Kinderklinik der Freien Universität

Zeitschrift für Kinderheilkunde 85, 161—175 (1961)

Aus der Kinderklinik der Medizinischen Akademie Düsseldorf
(Direktor: Prof. Dr. K. Klinke)

Untersuchungen zur Frage der Tag-Nacht-Schwankungen des Blutzuckers im Kindesalter

Von
Irene Rave und Heinrich Rodeck

Mit 5 Textabbildungen

(Eingegangen am 22. Oktober 1960)

I. Einleitung und Fragestellung

Vegetative Funktionen unterliegen bestimmten Rhythmen. Dabei handelt es sich nach der Definition Wachholders (1955) um Vorgänge, die sich in ähnlichen Zeitabständen, Formen und Größenordnungen ständig wiederholen. Besonders eindrucksvoll ist der 24-Std-Rhythmus mit den charakteristischen Tag-Nacht-Schwankungen. Nach Hess dominiert das vorzugsweise auf Prozesse der Dissimilation gerichtete dynamogen-ergotrope System am Tage, das der Assimilation und der Ökonomisierung dienende trophotrop-endophylaktische System während der Nacht. Besonders bekannt sind die teilweise erheblichen-Tag-Nacht-Schwankungen des Wärmehaushalts, des Kreislaufs, der Atmung und des Wasserhaushalts. Bemerkenswerterweise handelt es sich dabei um Vorgänge, die alle mehr oder weniger mit dem Stoffumsatz des Organismus in Verbindung stehen. Das gilt insbesondere auch für den 24-Std-Rhythmus des Kohlenhydratstoffwechsels.

Rhythmische Schwankungen im Kohlenhydrathaushalt sind schon seit langem bekannt.

Eine besondere Bedeutung für diese Rhythmik scheint der Leber zuzukommen (Forsgren 1935, 1938). Insbesondere wurden Untersuchungen zu dieser Frage bei Erwachsenen durchgeführt (Möllerström 1932, 1938, Jores 1934, 1935, Regelsberger 1935, Holmgren 1939, 1941 u. a.). In der Regel wurden Blutzuckertageskurven verfolgt — sowohl bei gesunden Versuchspersonen als auch bei prädiabetischen und diabetischen Patienten — mitunter mit, gelegentlich auch ohne Nahrungszufuhr. Trotz erheblicher Schwankungsbreite ist eine gewisse einheitliche Tendenz unverkennbar. Unabhängig von alimentären Einflüssen folgt einem niedrigen Blutzuckerspiegel am Morgen ein Anstieg während des Vormittags. Das allgemein in den Nachmittagsstunden zu beobachtende Absinken erstreckt sich bis in die Nacht hinein (Thannhauser 1957). Andere Autoren fanden einen erneuten Anstieg in den frühen Abendstunden, der bis nach Mitternacht anhält und erst dann einem Abfall Platz macht (Jacobi u. Baumann 1929, Krasnjanskj 1929, Lange u. Schloss

1929, Sweeney 1930, Vogel 1948, Gerritzen 1953). Leider fehlen in der Regel Angaben über den Tagesablauf der Versuchspersonen.

Es liegt auf der Hand, daß verschiedene körperliche Betätigung zu entsprechenden Unterschieden der Blutzuckertageskurve führen kann. Zudem wird ein Mensch, der zeitig zu Bett geht und rasch einschläft, einen wesentlich anderen Verlauf der Blutzuckernachtkurve zeigen als ein Proband, der erst spät in der Nacht einschläft. Es verwundert demnach auch nicht, daß die Angaben über die absoluten Maxima und Minima der Tageskurven unterschiedlich sind. So gibt z. B. Meyer (1939, 1940) — besonders für die Zeit zwischen 8 und 12 Uhr morgens — Tageskurven mit recht unterschiedlichem, teilweise sogar mit gegensinnigem Verlauf an. Meyer erklärt den unterschiedlichen Ausfall durch exogene Faktoren (Umwelt, Nahrungsaufnahme, psychische Faktoren u. a.). Daß bereits eine Wasserbelastung in der Lage ist, die Blutzuckertageskurve zu verändern, mag an seinen Untersuchungen besonders bemerkenswert erscheinen.

Im Verhältnis zu den zahlreichen Arbeiten über die Blutzuckertagesschwankungen des Erwachsenen sind nur wenige Mitteilungen über Tag-Nacht-Schwankungen im Kindesalter erschienen. So sind Versuche von Holmgren (1941) bedeutsam, nach denen neugeborene Tiere noch keinen ausgeprägten Leberrhythmus haben. Die Blutzuckerschwankungen hängen — insbesondere bei Säuglingen — in erster Linie von der Periodik der Nahrungsaufnahme ab. Allgemein bekannt ist der niedrige Nüchternblutzuckerwert insbesondere bei Frühgeborenen, aber auch bei reifen Neugeborenen. Auch auf die größere Labilität des Blutzuckerspiegels von Säuglingen wurde schon mehrfach hingewiesen (Heyman u. Howe 1932, Gaede 1954). Nahrungsentzug führt zu einem wesentlich schnelleren Blutzuckerabfall als bei Erwachsenen und kann schon nach relativ kurzer Zeit zu ausgesprochenen Hungerwerten führen. Dieses Verhalten ist um so ausgeprägter, je jünger die Kinder sind (Mogwitz 1914, Lindberg 1917, Rumpf 1924, Schiff u. Choremis 1926, Schönfeld 1931, 1933 u. a.). Der Säugling, der auch in seinen übrigen vegetativen Funktionen noch weitgehend einen 24-Std-Rhythmus vermissen läßt, scheint demnach auch hinsichtlich seines Kohlenhydrathaushalts noch keinem nennenswerten endogenen Rhythmus zu unterliegen. Um so leichter wird er bei exogenen Einflüssen, insbesondere nach Nahrungsaufnahme bzw. bei Nahrungsentzug, extreme Werte zeigen. Bezeichnend ist, daß die zum Teil erheblichen Schwankungen ihm keineswegs schaden — Werte, bei denen Erwachsene mit schweren hypoglykämischen Erscheinungen reagieren würden, beeinträchtigen den jungen Säugling keineswegs. Untersuchungen, die die Überlagerung des gering entwickelten endogenen Rhythmus durch exogene, vorwiegend alimentäre Einflüsse, eindeutig erweisen, liegen u. a. vor von Arborelius (1938) und Wilhelmi (1949).

Von besonderem Interesse sind die eingehenden Untersuchungen des kindlichen Blutzuckerspiegels durch MAYER (1951). Die Untersuchungen wurden vorzugsweise an älteren Kindern durchgeführt. Danach ist generell ein langsamer Blutzuckeranstieg während des Wachstums festzustellen, allerdings in deutlicher Abhängigkeit von der Streckungs- und Füllungsperioden, derart, daß während der Streckungsperioden ein Anstieg, während der Füllungsperioden dagegen ein Absinken des Blutzuckerspiegels erfolgt. Untersuchungen von RITTER (1939) über das morgendliche Verhalten des Nüchternblutzuckers bei stoffwechselgesunden Kindern von 1—12 Jahren ergeben gleichfalls verschiedene Kurventypen. Obwohl RITTER eine ausgesprochene Altersabhängigkeit vermißt, lassen doch seine Untersuchungen den Schluß zu, daß die starken Spontanschwankungen mit steigendem Alter abnehmen. Wenn einzelne Autoren auch Befunde mitteilen, die nicht ganz zu den hier zitierten Beobachtungen zu passen scheinen, so besteht doch kein Zweifel an der heute allgemein anerkannten Tatsache, daß sich im Laufe der Entwicklung des Kindes die Regulationsvorgänge des Kohlenhydrathaushalts langsam einpendeln und zwar sowohl im Sinne einer zunehmenden Stabilisierung als auch einer ausgeprägten Rhythmik.

Durch welche Faktoren wird diese Rhythmik bestimmt? Tierexperimentelle Untersuchungen lassen den Schluß zu, daß sowohl die Bauchspeicheldrüse als auch das Nebennierenmark und die Nebennierenrinde für die Aufrechterhaltung dieser rhythmischen Vorgänge verantwortlich sind. Dabei scheint der Leber als Glykogendepot eine besondere Bedeutung zuzukommen — sowohl für den 24-Std-Rhythmus als auch für die Kurzrhythmik. Die verschiedenen Belastungsproben des Kohlenhydrathaushalts haben sich als recht geeignet erwiesen, einzelne Faktoren des komplexen Zusammenspiels zu erfassen. Da jedoch selbst die Nüchternblutzuckerwerte als „Interferenzwerte mit großer endogener Variationstendenz" (BLECKMANN 1955) angesprochen werden müssen, verwundert es nicht, daß der Ausfall von Funktionsprüfungen erheblich variieren kann. So sah HAMAR (1941) im Tierversuch sogar tageszeitliche Schwankungen im Glucoseresorptionsvermögen des Darmes. Tageszeitliche Unterschiede in der Reaktion des Organismus auf Glucosegaben und Adrenalin- und Insulinbelastung sind daher fast sicher zu erwarten. Beispielsweise hat eine Dextrosegabe am Nachmittag, d. h. zur Zeit der Glykogenarmut der Leber, einen geringeren Anstieg des Blutzuckers zur Folge als eine gleiche Traubenzuckergabe in den frühen Morgenstunden. Während beim Stoffwechselgesunden dieser Unterschied nur angedeutet ist, zeigt er sich beim Diabetiker in der Regel recht ausgeprägt (HOFMANN 1939). Nach HOLMGREN (1942) bietet sich folgende Erklärung für dieses Phänomen an: Die Leber ist — vorausgesetzt, sie unterliegt einer rhythmischen Assimilation und Dissimilation von Glykogen — am leichtesten

zu beeinflussen, wenn sie ein Maximum an Glykogen enthält bzw. wenn das Glykogen beginnt, als Glucose in die Blutbahn zu diffundieren. Eine Belastung (Dextrose, Adrenalin, Insulin) wird demnach während der Assimilationsphase ohne nennenswerten Effekt bleiben, dagegen in der Dissimilationszeit zu einer entsprechenden Reaktion führen. Auf Grund tierexperimenteller Untersuchungen kommen GERLICH u. WIELE (1950) zu einer ähnlichen Erklärung. Es überrascht daher nicht, daß wiederholt auf den unterschiedlichen Ausfall bei Belastungsproben hingewiesen wurde. Schlafende Versuchspersonen sollen einen höheren Blutzuckerspiegel als wache Probanden haben. Bei einmaliger Glucosebelastung soll im Schlaf die Blutzuckerkurve nicht nur höher, sondern auch steiler ansteigen als in wachem Zustand (HEILIG u. HOFF 1925). Der Anstieg wurde mit zunehmender Schlaftiefe höher und steiler. Doppelbelastungen sollen im wesentlichen ähnliche Resultate liefern. UNGER (1954) belastete stoffwechselgesunde Erwachsene mit Traubenzucker, Insulin und Adrenalin einmal morgens um 8 Uhr und einige Tage später um 23 Uhr, um einen Einblick in das Problem der Tag-Nacht-Rhythmik zu gewinnen. Alle Versuchspersonen zeigten bei Tage ein normales Kurvenbild, nachts wurde jedoch eine gewisse Plateaubildung beobachtet. Auch bei UNGERS Versuchen erwies sich die Nachtkurve in der Regel gegenüber der Tageskurve deutlich erhöht. Bei den Adrenalin- und Insulinbelastungen waren die Unterschiede nicht so ausgeprägt. Die stärkere hyperglykämische Reaktion während des Nachtversuches wird auf den Leberrhythmus bezogen mit einer in der Nacht größeren Glykogenmobilisierung. MEYER u. WACHHOLDER (1954) konnten an Hand von Adrenalinbelastungen bei Säuglingen und Kindern nachweisen, daß mit zunehmendem Alter immer deutlicher der Kurventyp des Erwachsenen erreicht wird. Sie sprechen daher von einer „werdenden Funktion".

Von besonderer Bedeutung für unsere Fragestellung sind die Mitteilungen über die fraktionierte Traubenzuckerbelastung nach STAUB u. TRAUGOTT. Der Wert dieser Belastung für die Diagnose eines Diabetes mellitus bzw. einer prädiabetischen Stoffwechsellage ist heute allgemein anerkannt. Der diagnostische Wert liegt in der Tatsache, daß der Stoffwechselgesunde nach wiederholten Glucosegaben in kurzen Zeitabständen nach einer anfänglichen Hyperglykämie, die in gleicher Weise bei einer einfachen Traubenzuckerbelastung beobachtet wird, nicht mit einem erneuten Anstieg auf das vorherige Niveau, sondern nur mit einer geringeren Hyperglykämie bzw. weiterem kontinuierlichem Absinken des Blutzuckerspiegels reagiert (STAUB 1922, 1926, 1927). TRAUGOTT (1922, 1923) modifizierte den Versuch zu der heute allgemein üblichen Methode.

Bei diabetischer Stoffwechsellage zeigt sich nach der 2. Belastung nahezu regelmäßig ein erneuter Blutzuckeranstieg unterschiedlichen Aus-

maßes als Ausdruck der Insuffizienz des β-Zellsystems im Pankreas. Sowohl die ausgesprochene Zweigipfeligkeit als auch eine ausgeprägte Plateaubildung gilt als pathologisch.

Entscheidend für den Reaktionstyp sind die Höhe des Blutzuckers bei Versuchsbeginn (Drischel 1954), die Dosierung des Traubenzuckers (Barrenscheen u. Eisler 1926, Appel 1949/50) und der Zeitpunkt der 2. Belastung. Von manchen Autoren wird allerdings der Blutzuckerausgangswert als unwesentlich angesehen (König 1954). Aber auch die Nahrungsaufnahme am Vortage — insbesondere ihr Kohlenhydratgehalt — kann für den Ausfall der Belastungskurve bedeutsam sein (Malmros 1928, Julesz 1931). Hinsichtlich der Dosierung wird teils angenommen, daß keine gesetzmäßigen Beziehungen zwischen dem absoluten Anstieg der Blutzuckerkurve und der pro Kilogramm gegebenen Dextrosemenge bestehen (Mertz u. Rominger 1921, Bergstrand u. Hallström 1954); andererseits berichten jedoch einige Autoren (Goto 1955, Mohnike 1955) auch über Beobachtungen einer deutlichen von der Dosis abhängigen Hyperglykämie.

Wie verläuft die Reaktion im Kindesalter? Es wurde wiederholt darauf hingewiesen, daß pathologische Kurven bei Kindern durchaus nicht mit den klinischen Zeichen eines Diabetes übereinstimmen müssen. So wurden von Schäfer u. Werner (1950) bei Säuglingen in 68% der Fälle pathologische Kurven gefunden; bei Kleinkindern waren 80%, bei Kindern vom 4.—7. Lebensjahr 75% und bei schulpflichtigen Kindern 50% der Kurven pathologisch — allerdings bei letzteren nicht mehr ganz so ausgeprägt. Auffallend war, daß um das 3. Lebensjahr (bzw. 4. Lebensjahr nach Bott 1936) ein allmählicher Übergang zum Erwachsenenkurventyp hin erfolgt und damit der kindliche Kohlenhydratstoffwechsel sich der Stoffwechsellage des älteren Menschen nähert. Nach der Auffassung von Brock (1954) hat insbesondere der Neugeborene gegenüber dem Erwachsenen eine erhöhte Glucoseassimilation, die noch im Kleinkindesalter nachzuweisen ist. Ebenso ist die Nierenschwelle für Glucose erhöht — beim Kleinkind beträgt sie etwa 190—230 mg-%. Auch diese Tatsache ist für die erhöhte Glucosetoleranz bedeutsam. Die Glucosetoleranz beträgt beim Erwachsenen 1,5 g pro kg Körpergewicht, beim Säugling über 3,0 g pro kg. So führt beim Säugling erst die 3—4fach größere Glucosemenge zu dem gleichen Effekt wie beim Erwachsenen (Rumpf 1924). Dadurch erklärt sich die Tatsache, daß die Angaben der Autoren über die anzuwendende Traubenzuckermenge recht unterschiedlich sind. Während Schreier, Opitz u. Hein (1952) 2mal 40 g in 10—15%iger Lösung geben und bei Kindern unter 20 kg generell 2mal 30 g, schlägt Pfaundler 2 g pro kg Körpergewicht vor. Behrendt (1949) und Brock (1954) halten 1,75 g pro kg für eine angemessene Dosis. Die Glucosemenge soll mindestens 10 g und nicht mehr als 50 g betragen. Wir gaben — nicht zuletzt

auch, um einen Vergleich zu den Untersuchungen von SCHÄFER u. WERNER (1950) zu haben — 1,5 g Dextrose pro kg Körpergewicht.

II. Material und Methodik

Bei 40 stoffwechselgesunden Kindern, 16 Jungen und 24 Mädchen, im Alter von 2 Wochen bis zu 13 Jahren, wurden jeweils 2 Traubenzuckerdoppelbelastungen durchgeführt, das erstemal morgens und das 2. Mal am darauffolgenden Tag während der Nacht. Alle Kinder standen kurz vor der Entlassung. Sie behielten während der Versuche Bettruhe bei und bekamen keine Medikamente.

Die Kinder wurden in 4 Altersgruppen eingeteilt: 15 Säuglinge bis zum vollendeten 1. Lebensjahr, 8 Kleinkinder vom 2.—4. Lebensjahr, 8 Kinder vom 5. bis 7. Lebensjahr und 9 Schulkinder bis zum 13. Lebensjahr. Von jeder Gruppe wurde eine Summenkurve angelegt. Bei allen Kurven wurde die Streuung der einzelnen Werte und ihre Signifikanz berechnet. Die jeweiligen Streuwerte wurden in die Kurven eingetragen. Bei den 80- und 100-min-Werten der Gesamtsummenkurven bestand eine deutliche Signifikanz. Die Streuung vom Mittelwert wurde nach folgender Formel berechnet:

$\sigma = \sqrt{\frac{S\,d^2}{n-1}}$ = Standardabweichung, $E = \frac{\sigma}{\sqrt{n}} = \sqrt{\frac{S\,d^2}{(n-1)n}}$ = mittlerer Fehler des Mittelwertes (σ^2 = Streuung).

Die Signifikanz errechnete sich aus: $SD = \frac{M_1 - M_2}{\sqrt{E_1^2 + E_2^2}} = p$ = Signifikanzdifferenz. Der Wert p wurde dann für die entsprechende Versuchszahl einer Tabelle entnommen (BURN 1937).

Versuchsanordnung. Allen Kindern wurde jeweils 1,5 g Dextropur in 20%iger Lösung pro kg Körpergewicht verabreicht. Als Lösungsmittel diente Wasser, dem etwas Zitronensaft zugesetzt wurde. Für ein 20 kg schweres Kind ergab sich also: 20 × 1,5 = 30 g Dextrose in 150 ml Flüssigkeit.

Tagesversuch. Nach Bestimmung des Nüchternblutzuckers verabreichten wir den Säuglingen nach einer 10stündigen, den Kleinkindern und Schulkindern nach einer 14stündigen Nahrungspause die 1. Traubenzuckergabe morgens um 8.00 Uhr, die 2. nach 60 min um 9.00 Uhr. Alle 20 min wurde der Blutzucker über eine Zeitdauer von 140 min bestimmt, d. h. es wurden insgesamt 8 Bestimmungen durchgeführt.

Nachtversuch. Um ohne Schwierigkeit die Traubenzuckerdoppelbelastung in den normalen Tagesablauf einzugliedern, wurde bei den Säuglingen mit der abendlichen Belastung um 20.00 Uhr begonnen; eine Nüchternpause von 8 Std wurde immer eingehalten. Alle Kinder jenseits des 1. Lebensjahres blieben von 14.00 Uhr an ohne Nahrung und wurden um 22.00 Uhr belastet, wobei der Ablauf des Tests der gleiche wie morgens war. Leider schliefen nur wenige Kinder während des Nachtversuches, da sie durch die wiederholten Blutentnahmen meist sehr gestört wurden. Die Bestimmung des Blutzuckers erfolgte nach der Methode von HAGEDORN-JENSEN (1921, 1923). Es wurden jeweils 2 Leerversuche durchgeführt. Alle Resultate sind das Mittel aus Doppelbestimmungen.

III. Ergebnisse

Für die Ausgangshöhe des Blutzuckers ergaben sich die in Tabelle 1 dargestellten Durchschnittswerte der einzelnen Gruppen.

Bei allen Kindern zeigten sowohl die Tages- als auch die Nachtversuche große individuelle Unterschiede im Kurvenverlauf. Der Ausfall des meist vorhandenen 2. Anstiegs verteilte sich, wie in Tabelle 2 angegeben. Die Zahlen geben die jeweilige Anzahl der Kinder an. Die Prozentangaben beziehen sich auf die Gesamtzahl von 40 Kindern (= 100%).

Tabelle 1

	Säuglinge	2.—4. Lebensjahr	5.—7. Lebensjahr	7.—13. Lebensjahr	Gesamtdurchschnitt
Tagesversuch Versuchsbeginn 8 Uhr	82,2 mg-%	94,2 mg-%	88,1 mg-%	84,8 mg-%	86,4 mg-%
Nachtversuch Versuchsbeginn 22 Uhr	83,9 mg-% (20 Uhr)	89,6 mg-%	90,3 mg-%	92,7 mg-%	88,3 mg-%

Die Höhe des 2. Anstieges wurde vom jeweiligen Nüchternblutzucker aus berechnet. Bei 1 Tageskurve und bei 7 Abendkurven zeigte sich nur ein einmaliger Blutzuckeranstieg, der mit der 1. Zuckergabe begann und

Tabelle 2

	Kontinuierliches weiteres Absinken	2. Anstieg unter dem 1. Anstieg	2. Anstieg = 1. Anstieg	2. Anstieg bis 50 % des 1. Anstieges	2. Anstieg über 50 % des 1. Anstieges	Plateaubildung
Tagesversuch	1 2,5%	18 45%	4 10%	6 15%	7 17,5%	4 10%
Nachtversuch	2 5%	7 17,5%	2 5%	6 15%	15 37,5%	8 20%

seinen Höhepunkt nach Einnahme der 2. Gabe erreichte. Dabei stieg der Blutzuckerspiegel besonders hoch an.

Bei den *Säuglingen* ist der Verlauf der beiden Kurven fast deckungsgleich (Abb. 1). Die Kurven sind zweigipflig, wobei der 2. Anstieg gering den 1. übertrifft. Die Nachtkurve bewegt sich jeweils nur einige Milligrammprozent über der Tageskurve und zwar in sämtlichen Werten. Eine Signifikanz ist nicht auszumachen.

Im *Kleinkindesalter* ergibt sich bereits ein deutlicher und signifikanter Unterschied bei der Gegenüberstellung der beiden Summenkurven (Abb. 2). Auch hier ist die Tageskurve zweigipflig — der 2. Gipfel liegt wenige Milligrammprozent unter dem 1. Anstieg. Dagegen steigt die Nachtkurve von einem etwas tieferen Ausgangswert kontinuierlich nach der 2. Dextrosegabe weiter an bis zu 143 mg-%, bildet ein Plateau, um nach 40 min bis zum Wert des 1. Gipfels und nach weiteren 20 min

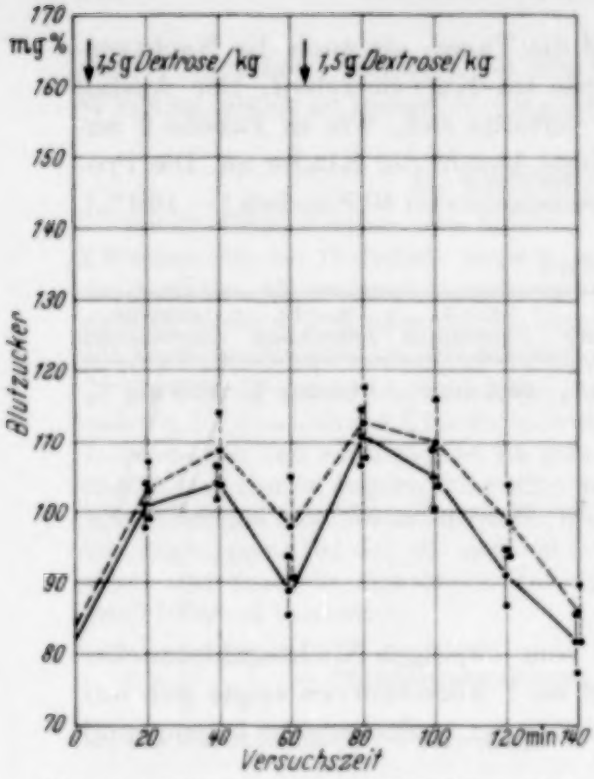


Abb. 1. Traubenzuckerdoppelbelastung nach STAUB-TRAUGOTT. Summenkurve 15 Säuglinge bis zum vollendeten 1. Lebensjahr. Tageswerte ——, Nachtwerte – – –

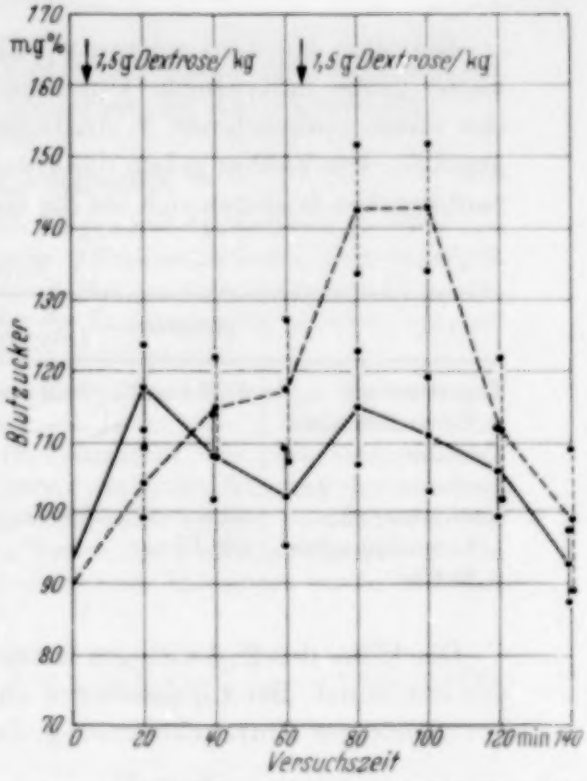


Abb. 2. Traubenzuckerdoppelbelastung nach STAUB-TRAUGOTT. Summenkurve von 8 Kindern vom 2. bis 5. Lebensjahr. Tageswerte ——, Nachtwerte – – –

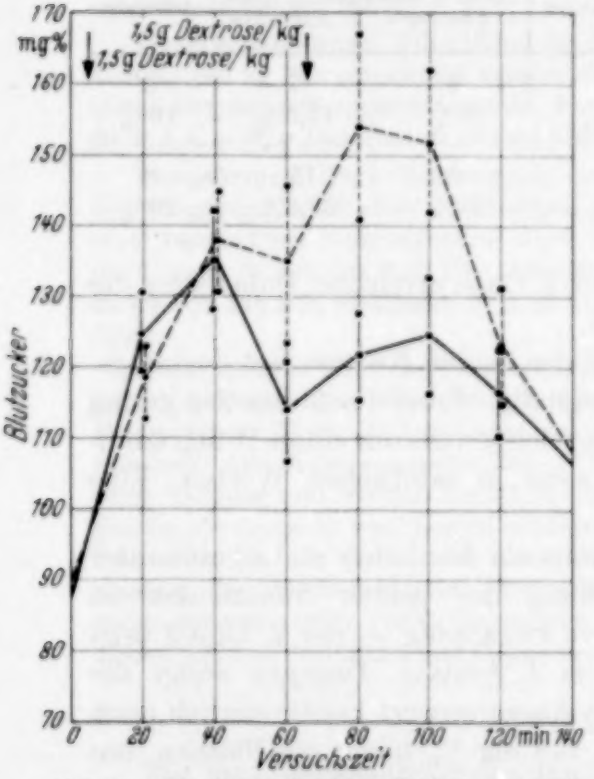


Abb. 3. Traubenzuckerdoppelbelastung nach STAUB-TRAUGOTT. Summenkurve von 8 Kindern vom 5. bis 7. Lebensjahr. Tageswerte ——, Nachtwerte – – –

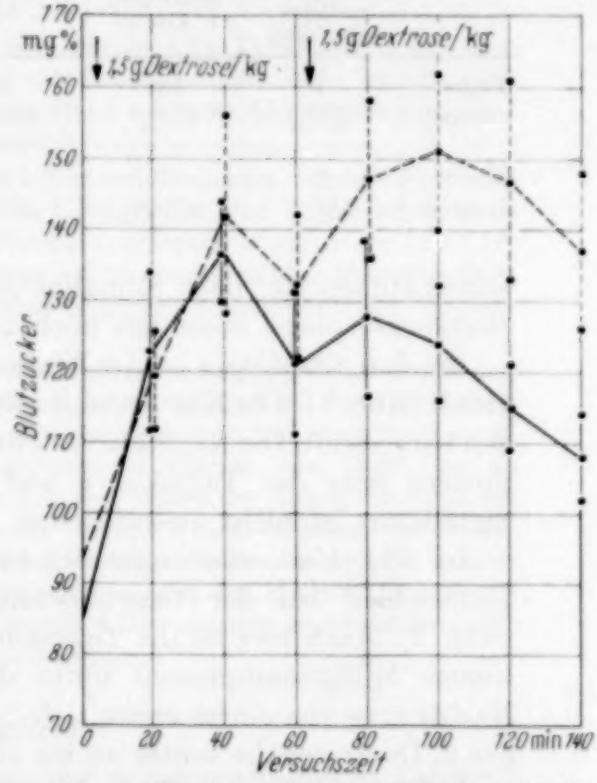


Abb. 4. Traubenzuckerdoppelbelastung nach STAUB-TRAUGOTT. Summenkurve von 9 Kindern vom 7. bis 13. Lebensjahr. Tageswerte ——, Nachtwerte – – –

bis etwa zum Ausgangswert abzufallen. Somit liegt in dieser Gruppe schon ein Unterschied in der Reaktion des Organismus bei der Tag- und der Nachtbelastung vor, d. h. der Staub-Traugott-Effekt fällt nachts „pathologischer" aus als beim Morgenversuch.

Dieselbe Erscheinung findet sich in ähnlicher Ausprägung im Kurvenbild der folgenden Altersstufe (Abb. 3). Hier ist der 2. Tagesgipfel nur etwas niedriger. Die Tageskurve ist somit nicht mehr ganz so „pathologisch" wie in Abb. 2. Die Nachtkurve stellt sich in der Ausbildung des 2. Gipfels eindeutig „pathologisch" dar. Die Signifikanz zwischen Tag- und Nachtversuch ist eindeutig.

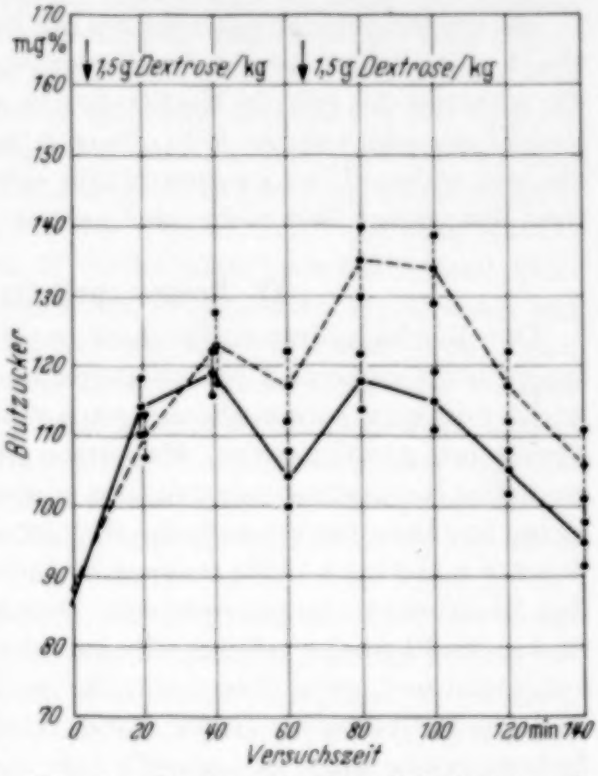


Abb. 5. Traubenzuckerdoppelbelastung nach STAUB-TRAUGOTT. Gesamtsummenkurve von 40 Kindern von 2 Wochen bis 13 Jahre. Tageswerte ——, Nachtwerte – – –

Ähnlich verlaufen auch die Summenkurven der Kinder im *Schulalter* (Abb. 4). Auffällig ist, daß die Tageskurve nur einen geringfügigen 2. Gipfel zeigt. Sie nähert sich, verglichen mit Abb. 3 und Abb. 2, mehr dem Normaltyp, wie er bei stoffwechselgesunden Erwachsenen gefunden wird. Die Nachtkurve zeigt dagegen nach wie vor einen „pathologischen" Verlauf. Die Signifikanz zwischen Tag- und Nachtkurve ist wiederum evident.

In Abb. 5 sind alle Tages- und Nachtversuche zusammengefaßt. Beide Gesamtsummenkurven sind eindeutig „pathologisch". Dabei erweist sich der Kurvenablauf während der Nacht als wesentlich „pathologischer" als der vom Tage. Die Tageskurve steigt vom Ausgangsblutzuckerwert von 86 mg-% bis zu 119 mg-% an (1. Gipfel), fällt auf 106 mg-% nach 60 min ab, um erneut bis 118 mg-% anzusteigen (2. Gipfel). In kontinuierlichem Abfall wird der Ausgangswert nach weiteren 60 min fast erreicht. Im Gegensatz dazu verläuft die Blutzuckerkurve in der Nacht von 88 mg-% als Ausgangswert über den 1. Gipfel von 123 mg-% zum 60-min-Wert von 117 mg-%, um dann erneut 135 mg-% zu erreichen — ein Wert, der unter Ausbildung eines Plateaus 20 min bestehen bleibt — um dann auf 106 mg-% nach 140 min abzusinken. Diese Verlaufsformen sind beachtlich, weil es sich nicht um

einzelne Kurven mit individueller Schwankungsbreite handelt, sondern um Summenkurven. Unsere Untersuchungen zeigen eindeutig, daß der kindliche Organismus zu verschiedenen Tageszeiten unterschiedlich auf Traubenzuckerbelastungen reagiert.

Bei vergleichender Betrachtung der Nachtkurven im Hinblick auf den Wach- oder Schlafzustand der Kinder fand sich bei den wenigen Kindern, die während des ganzen Nachtversuchs schliefen und zur Blutentnahme jeweils geweckt wurden, kein offensichtlicher Unterschied zu denjenigen, die erst während der zweiten Hälfte einschliefen und anderen, die während der ganzen Zeit mehr oder weniger hellwach waren.

IV. Besprechung der Ergebnisse

Der Kohlenhydratstoffwechsel unterliegt der dauernden Beeinflussung durch mehrere Regulationssysteme, die zusammen das Gleichgewicht und eine entsprechende Anpassung auf veränderte Stoffwechselsituationen gewährleisten. Als untere oder periphere Stufe wird der *fermentative* Regulationsmechanismus angesehen, dessen zentrales Organ die Leber ist. Der „homöostatische Regulationsmechanismus" dieses Organs Soskin u. Levine 1952) reagiert in direkter Abhängigkeit von der Höhe des Blutzuckers, indem entweder Depotglykogen zu Glucose abgebaut und in die Blutbahn geleitet oder bei erhöhtem Glucoseangebot Glykogen aufgebaut und gespeichert wird. Die rhythmischen Stoffwechselvorgänge sind nach Beringer (1953) durch Einflüsse der Hypophyse und der Nebenniere bedingt. Zudem sollen sie unter gewissen Versuchsbedingungen beeinflußbar sein. Die dafür in Frage kommenden Regulationsmechanismen liegen in der Leberzelle selbst.

Die nächsthöhere Stufe ist die *hormonelle* Steuerung des Kohlenhydratstoffwechsels durch das Pankreas mit der Produktion der beiden antagonistisch wirkenden Stoffe Insulin und Glukagon. Das Insulin wirkt bei Blutzuckeranstieg der bremsenden Wirkung der Hypophyse auf die Hexokinase entgegen und ermöglicht dadurch die Phosphorylierung der Glucose und die Glykogensynthese in der Leber. Nach den Untersuchungen von Ferner und Mitarbeiter (1950) wirkt das Glukagon dagegen hyperglykämisierend. Es mobilisiert das Leberglykogen, indem es seinen Abbau zu Glucose-1-phosphat fördert. Anscheinend wird also durch die Glukagonhyperglykämie erst die Ausgangslage für die Insulinwirkung geschaffen (Bürger 1950). Produktion und Abgabe beider Hormone scheinen durch die jeweilige Blutzuckerhöhe gesteuert zu werden.

Als 3. Stufe wird vielfach eine *zentrale* Regulation angenommen, die im Hypophyse-Zwischenhirnsystem liegt. Das Wachstumshormon bzw. ein α-cytotroper Faktor hat eine hyperglykämisierende Wirkung, einmal durch Förderung der Glukagonbildung und andererseits durch Hemmung der Hexokinase. Die Ausschüttung von ACTH wirkt über die Neben-

nierenrindenhormone gluconeogenetisch und dadurch sekundär hyperglykämisierend. Zweifellos können auch andere periphere Drüsen auf den Kohlenhydrathaushalt Einfluß gewinnen. So sei nur auf die sympathicotone Wirkung der Schilddrüse und die hemmende Wirkung der Sexualhormone auf den Hypophysenvorderlappen hingewiesen. Eine übergeordnete Stellung für sämtliche Regulationen des Organismus hat der Hypothalamus, dessen „hypophysenregulatorische Zentren und sympathische Areale die höchste Ebene der den Kohlenhydratstoffwechsel überwachenden und in die Gesamtleistung des Organismus eingeordneten Regulationen darstellen" (Sturm 1954). Gerade auch der Tag-Nacht-Rhythmus wird entscheidend vom Hypothalamus beeinflußt. Seine Wirkung erstreckt sich einmal auf humoralem Weg über die Hypophyse und zum anderen über das vegetative Nervensystem (Ferner 1952). Man nimmt an, daß das hypothalamische Zentrum einem mehr oder weniger autonomen Rhythmus unterliegt, der einerseits den Schlaf-Wach-Cyclus steuert, aber auch unabhängig vom Schlaf-Wach-Zustand den Organismus vom ergotropen Sympathicotonus am Tage auf den trophotropparasympathischen Tonus in der Nacht umstellt (Hess 1955). Zwischen den glukagonbildenden α-Zellen des Pankreas und den zu ihnen hinziehenden perivasculären sympathischen Nervengeflechten wird ein funktioneller Zusammenhang vermutet. Ein derartiger Zusammenhang ist möglicherweise für den ergotropen Stoffwechsel am Tage bedeutsam. Ähnliche Beziehungen nimmt man für den Parasympathicus und seine Wirkung auf die insulinproduzierenden β-Zellen an. Auch die Funktion der Nebenniere unterliegt einem deutlichen 24-Std-Rhythmus. Ständig wirkende Impulse veranlassen in Abhängigkeit von der Tonuslage eine vermehrte Adrenalinsekretion am Tage, die mit Minderung des Sympathicotonus in der Nacht geringer wird. Andererseits aber ist jede Blutzuckersteigerung von der Adrenalinsekretion abhängig — und zwar nicht nur als eine „Notfallreaktion" im Sinne Cannons. Die „Sicherungsfunktion des sympathico-adrenalen Systems" tritt bei jedem Absinken des Blutzuckers ein (Meythaler u. Kühnlein 1954). Trifft ein Reiz, wie er bei der oralen Glucosezufuhr gegeben ist, den Organismus, so werden nicht nur ein Teil des komplexen Regulationsmechanismus, sondern zweifellos mehr oder weniger alle Regulationsprinzipien betroffen. Je nach der Reaktionsfähigkeit des Organismus und seiner Tonusausgangslage muß diese Funktionsprüfung zu verschiedenen Zeitpunkten beim gleichen Individuum sowohl quantitative als auch qualitative Unterschiede ergeben (Mohnike 1947).

Beim Kind ist die Regulation des Kohlenhydratstoffwechsels zusätzlich einer ständigen Umwandlung auf Grund der Wachstumsprozesse unterworfen. Das erweist sich u. a. in der ständig wechselnden Relation der α- und β-Zellen des Pankreas (Ferner 1952, Stegmann u. Beck

1955). Die Tatsache, daß Belastungsproben in verschiedenen Altersstufen zu unterschiedlichen Ergebnissen führen, überrascht daher nicht.

Eine einmalige Dextrosegabe führt zu einer Reizhyperglykämie, die die Leber zu einer weiteren Ausschüttung von Glucose veranlaßt. Auf Grund der capillarnahen Lagerung der α-Zellen im Pankreas wird auch ein direkter Einfluß auf die Glukagonbildung bzw. -ausschüttung mit sekundärer Blutzuckersteigerung für möglich gehalten (Ziegler 1954). Die Erhöhung des Blutzuckers wirkt auslösend auf die Insulinsekretion. Der Blutzuckeranstieg nach einmaliger Glucosegabe von 1,75 g/kg soll beim Kind etwa 30—40 mg-% betragen, sein Maximum in etwa 30—45 min erreicht sein. In 2—3 Std soll der Blutzucker wieder auf den Nüchternwert abgefallen sein (McLean u. Sullivan 1929, Svensgaard 1931). Nach allgemeiner Auffassung haben hohe Blutzuckerkurven, wie sie bei Kindern sehr häufig sind, keine pathologische Bedeutung. Dagegen stellen verlängerte Kurven von abnormer Höhe immer ein Zeichen von herabgesetzter Toleranz dar (Behrendt 1949). Als Ursache für die hypoglykämische Nachschwankung sah schon Staub (1927) die überschießende Insulinproduktion an, die beim gesunden Erwachsenen auch durch eine weitere Kohlenhydratzufuhr nicht zu beeinflussen ist. Die hypoglykämische Nachschwankung kann beim Kind besonders ausgeprägt sein. Es ist anscheinend in der Lage, sein Insulin besonders rasch zu mobilisieren. Infolge seiner vielleicht geringeren Insulinreserve kommt es jedoch recht häufig zu einem erneuten Anstieg. Bei einer Doppelbelastung zeigt der 2. Anstieg beim Erwachsenen und beim Kind eine deutliche Abhängigkeit vom Zeitpunkt der 2. Kohlenhydratzufuhr. Er ist insbesondere beim Kind um so ausgeprägter, je weiter die beiden Belastungen auseinanderliegen. Als optimale Zeitspanne zwischen den Dextrosegaben werden von Schäfer u. Werner 60 min angegeben. Nach Svartz u. Enockson (1931) ist die 2. Glucosegabe so anzusetzen, daß sie noch den Höhepunkt oder den absteigenden Schenkel der primären Hyperglykämie trifft. Königs (1954) und Appel (1950) vermuten, daß es sich bei den hypo- oder hyperglykämischen Nachschwankungen unter Umständen um Erscheinungen handelt, die vom Tagesgang der physiologischen Blutzuckerkurve abhängig sind.

Bei unseren Morgenversuchen treffen wir anscheinend auf steigende Blutzuckerwerte und sinkende Glykogenreserven, eine Situation also, die von Holmgren (1942) als besonders günstig für den normalen Ausfall der Belastungskurve angesehen wird. Gleichzeitig befindet sich der Organismus in einer sympathicotonen Stoffwechsellage. Zur Zeit der abendlichen Belastung nimmt der Glykogengehalt der Leber wieder zu, gleichzeitig sinkt der Blutzuckerwert ab. Zudem besteht ein ausgesprochener Parasympathicotonus. Demnach wäre zu erwarten, daß eine zu diesem Zeitpunkt durchgeführte Traubenzuckerbelastung einerseits

durch vermehrte Insulinsekretion und andererseits durch raschen Umsatz der Glucose in Glykogen im Leberdepot abgefangen wird. Bei unseren Kurven fanden wir jedoch nahezu regelmäßig eine Überhöhung der Abendkurve mit pathologischer Zweigipfelung bei annähernd gleich hohen Ausgangswerten für den Morgen- und Nachtversuch. Diese Beobachtung stimmt mit der Mitteilung UNGERs (1954) überein. So bleibt zunächst die Frage offen, ob eine besonders geartete Rhythmik des Kohlenhydratstoffwechsels, speziell der Leber, den tageszeitlich unterschiedlichen Ausfall im Kindesalter bedingt, oder aber ob der relative Insulinmangel des kindlichen Pankreas zu einer Reaktionslage in den späten Abendstunden führt, die der prädiabetischen Stoffwechselsituation des Erwachsenen ähnlich ist.

Die Frage nach der Brauchbarkeit des Staub-Traugott-Versuches für diagnostische Schlüsse im Kindesalter ist auf Grund unserer Untersuchungen eindeutig zu beantworten: Wenn schon stoffwechselgesunde Kinder in der Regel eine „pathologische" Reaktion zeigen, ist dieser Test nicht einmal bedingt für die Diagnose einer diabetischen oder prädiabetischen Stoffwechsellage brauchbar. Diese Ablehnung gilt für die Durchführung des Versuchs zu jeder Tageszeit. Da selbst stoffwechselgesunde Schulkinder noch zu einem relativ hohen Prozentsatz prädiabetische Kurven zeigen, wird von einer Verwendung der Traubenzuckerdoppelbelastung auch in dieser Altersstufe abgeraten. Wir teilen somit die Ablehnung des Staub-Traugott-Versuches im Kindesalter mit anderen Autoren (GENZ 1950, SCHÄFER u. WERNER 1950 u. a.).

Zusammenfassung

An 40 stoffwechselgesunden Kindern wurde in einem Tag- und Nachtversuch je 1mal eine doppelte Traubenzuckerbelastung nach STAUB-TRAUGOTT ausgeführt. Allgemein fällt der häufige „pathologische" Ausfall dieser Funktionsprobe im Kindesalter auf. Diese Erscheinung zeigt sich besonders ausgeprägt in den Nachtversuchen, deren Kurvenverlauf in allen Altersgruppen fast immer über den Tageswerten liegt. Beim Vergleich der Summenkurven stellt sich eine statistisch gesicherte Signifikanz zwischen den Morgen- und Nachtkurven heraus. Mit zunehmendem Alter scheint dieser Unterschied deutlicher zu werden. Es ergibt sich somit eine „prädiabetische" Stoffwechsellage im Kindesalter, die in den späten Abendstunden und in der Nacht besonders ausgeprägt ist. Als Erklärung für dieses Phänomen wird einmal die wachstumsbedingte Stoffwechsellabilität im Kindesalter, zum anderen aber auch eine dieser Altersstufe eigene Tag-Nacht-Rhythmik herangezogen. Der Staub-Traugott-Versuch wird als unbrauchbar für diagnostische Zwecke im Kindesalter abgelehnt.

Literatur

Appel, W.: Dtsch. Arch. klin. Med. **196**, 710 (1949/50).

Arborelius, M.: Dtsch. med. Wschr. **64**, 993 (1938).

Barrenscheen, H., u. A. Eisler: Biochem. Z. **177**, 27 (1926).

Behrendt, H.: Diagnostic Tests for Infants and Children. New York: Interscience 1949.

Bergstrand, C. G., u. B. E. Hellström: Acta endocr. (Kbh) **14**, 1 (1954).

Beringer, A.: Verh. 4. Konf. Intern. Ges. f. biol. Rhythmusforschg. 1953. Acta med. scand. Suppl. **307**, 172 (1955).

Bleckmann, K. H.: Der Schlaf des Kindes. Göttingen: Verlag f. medizin. Psychologie 1955.

Bott, H. P.: Z. Kinderheilk. **57**, 160 (1936).

Bürger, M.: Fortschr. Diagn. u. Therap. **1**, 1 (1950).

Burn, J. H.: Biologische Auswertungsmethoden. Berlin: Springer 1937.

Drischel, H.: Z. ges. inn. Med. **9**, 10 (1954).

Ferner, H.: Das Inselsystem des Pankreas. Stuttgart: Thieme 1952.

— Materia medica Nordmark **4**, 97 (1952).

— K. Gaede u. H. Kastrup: Klin. Wschr. **28**, 388 (1950).

Forsgren, E.: Dtsch. med. Wschr. **64**, 743 (1938).

— Über die Rhythmik der Leberfunktion, des Stoffwechsels und des Schlafes. Stockholm: Svenska Läh.-sälsk. handl. **61**, 1—56 (1935).

Gaede, K.: Verh. dtsch. Ges. inn. Med. **55**, 646 (1949); **57**, 534 (1951).

— Z. ges. inn. Med. **7**, 364 (1952).

Genz, H.: Mschr. Kinderheilk. **98**, 121 (1950).

Gerritzen, F.: Verh. 4. Konf. Intern. Ges. f. biol. Rhythmusforschg. 1953. Acta med. scand. Suppl. **307**, 150 (1955).

Gerrlich, N., u. H. Wiele: Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. **210**, 98 (1950).

Goto, Y.: Metabolism **4**, 4 (1955).

Hagedorn, H. C., u. B. N. Jensen: Biochem. Z. **135**, 46 (1921); **137**, 92 (1923).

Hamar, N.: Pflügers Arch. ges. Physiol. **244**, 164 (1941).

Heilig, R., u. H. Hoff: Klin. Wschr. **4**, 2194 (1925).

Heinsen, H. A.: Die Zuckerkrankheit. Klinik d. Gegenwart, 2. Bd., S. 571. München-Berlin-Wien: Urban & Schwarzenberg 1956.

Hess, W. R.: Zit. n. H. Rodeck u. R. Kaulen. Z. Kinderheilk. **77**, 261 (1955).

Heymann, W., u. J. Howe: Z. Kinderheilk. **53**, 629 (1932).

Holmgren, H. J.: Acta med. scand. Suppl. **108**, 102 (1939).

— Z. ges. exp. Med. **109**, 315 (1941); **110**, 194 (1942).

Hopmann, R.: Acta med. scand. Suppl. **108**, 102 (1939).

Jacobi, J., u. F. Baumann: Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. **145**, 24 (1929).

Jores, A.: Med. Klin. **30**, 468 (1934).

— Ergebn. inn. Med. Kinderheilk. **48**, 574 (1935).

— Dtsch. med. Wschr. **64**, 989 (1938).

Julesz, M.: Z. ges. exp. Med. **79**, 153 (1931).

König, A.: Z. ges. exp. Med. **124**, 93 (1954).

Krasnjanskij, L. M.: Biochem. Z. **205**, 180 (1929).

Kühnau, J., u. E. Grafe: Krankheiten des Kohlenhydratstoffwechsels. In: Handb. Inn. Med., 7. Bd., 2. Teil. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1955.

— u. Kl. Holt: Stoffwechsel der Kohlenhydrate. In N. Zöllner: Thannhausers Lehrbuch des Stoffwechsels und der Stoffwechselkrankheiten. Stuttgart: Thieme 1957.

Lange, H., u. J. S. Schloss: Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. **139,** 274 (1929).
Lindberg, G.: Z. Kinderheilk. **15,** 71 (1917).
Malmros, H.: Acta med. scand. Suppl. **27,** 1 (1928).
Mayer, J. B.: Z. Kinderheilk. **69,** 232 (1951).
McLean, A. V., and R. C. Sullivan: Amer. J. Dis Child. **37,** 1146 (1929).
Mertz, A., u. E. Rominger: Arch. Kinderheilk. **69,** 81 (1921).
Meyer, F. A.: Z. ges. exp. Med. **106,** 409 (1939); **107,** 569 (1940).
Meyer, C., u. E. Wachholder: Dtsch. Z. Verdau.- u. Stoffwechselkr. **14,** 1 (1954).
Meythaler, F., u. G. Kühnlein: Acta neuroveg. (Wien) **9,** 108 (1954).
Möllerström, J.: Arch. klin. Med. **173,** 484 (1932).
— Dtsch. med. Wschr. **64,** 991 (1938).
— Das Diabetesproblem. Die rhythmischen Stoffwechselvorgänge. Acta med. scand. Suppl. **147** (1943).
— u. Å. Swensson: Verh. 4. Konf. Intern. Ges. f. biol. Rhythmusforschg. 1953, Acta med. scand. Suppl. **307,** 132 (1955).
Mogwitz, G.: Mschr. Kinderheilk. **12,** 569 (1914).
Mohnike, G.: Z. ges. inn. Med. **2,** 409 (1947); **10,** 5 (1955).
Regelsberger, H.: Klin. Wschr. **14,** 113 (1935).
Ritter, H.: Arch. Kinderheilk. **117,** 225 (1939).
Rumpf, G.: Jb. Kinderheilk. **105,** 321 (1924).
Schäfer, H., u. E. Werner: Z. Kinderheilk. **67,** 468 (1950).
Schiff, E., u. C. Choremis: Jb. Kinderheilk. **114,** 42 (1926).
Schönfeld, H.: Jb. Kinderheilk. **138,** 341 (1931); **140,** 215 (1933).
Schreier, K., H. Opitz u. T. Hein: Z. Kinderheilk. **72,** 181 (1952).
Soskin, S., and R. Levine: Carbohydrate Metabolism. Chicago: Univ. of Chicago Press 1952.
Staub, H.: Z. klin. Med. **93,** 89, 123 (1922); **104,** 587 (1926). — Klin. Wschr. **6,** 401 (1927).
Stegmann, H., u. H. Beck: Ärztl. Forsch. **9,** 9 (1955).
Stich, W., u. G. Wolff: Med. Welt **49,** 1535 (1951).
Sturm, A.: Med. Klin. **49,** 665 (1954).
Svartz, N., u. B. Enockson: Klin. Wschr. **10,** 876 (1931).
Svensgaard, E.: Blood sugar in normal and sick children. Acta paediat. (Basel) **12,** Suppl. 4 (1931).
Sweeney, J. S.: Arch. intern. Med. **45,** 257 (1930).
Traugott, K.: Klin. Wschr. **1,** 892 (1922).
— Z. ges. exp. Med. **31,** 282 (1923).
Unger, H.: Z. ges. inn. Med. **9,** 6 (1954).
Vogel, G.: Z. ges. inn. Med. **3,** 606 (1948).
Wachholder, K.: Verh. 4. Konf. Intern. Ges. f. biol. Rhythmusforschg. 1953. Acta med. scand. Suppl. **307,** 21 (1955).
Wilhelmi, H.: Dtsch. med. Wschr. **74,** 1466 (1949).
Ziegler, E.: Materia Medica Nordmark **6,** 281, 323, 365, 409 (1954); **7,** 1, 52, 94, 149, 191, 223 (1955).

Privatdozent Dr. Heinrich Rodeck, Vestische Kinderklinik, Datteln (Westf.)

Zeitschrift für Kinderheilkunde 85, 176—196 (1961)

Aus der Kinderklinik der Universität Göttingen (Direktor: Prof. Dr. G. Joppich)

Vergleichende klinische Untersuchungen mit psychologischen Tests

IV. Mitteilung

Elektrencephalogramm und Baumtest von K. Koch sowie Intelligenztests und zusammenfassende Betrachtungen über die vergleichenden Untersuchungen

Von

Hildburg Schlange

Mit 5 Textabbildungen

(Eingegangen am 30. November 1960)

Nachdem in den letzten Jahren in der Literatur immer häufiger herausgestellt wurde, daß organische cerebrale Schädigungen für früher als psychogen erklärte Störungen im Verhalten von Kindern verantwortlich gemacht werden müssen, haben wir uns die Aufgabe gestellt, die Auswertungsergebnisse einiger psychologischer Tests von solchen Kindern mit ihren elektrencephalographischen Befunden (EEG) zu vergleichen. Etwa die Hälfte der uns in den letzten 2 Jahren wegen Erziehungs- und Schulschwierigkeiten, Sprachentwicklungsstörungen, Enuresis, Enkopresis usw. vorgestellten Kinder wiesen EEG-Veränderungen im Sinne einer organischen Hirnschädigung auf; gegenüber den nicht hirngeschädigten Kindern mit ähnlichen Krankheitserscheinungen konnten wir in den vorausgegangenen 3 Mitteilungen für sie statistisch bedeutsame Unterschiede sowohl in den Auswertungsergebnissen des Welttests (Bühler) als auch des Visual Motor Gestalt-Tests (Bender) und des Draw a man-Tests (Goodenough) herausstellen. Bei den beiden letzteren handelt es sich um Zeichentests, die besonders deutlich Störungen visuell-motorischer Fähigkeiten (Wewetzer) hirngeschädigter Kinder demonstrieren können; als charakteristische Merkmale fanden wir dabei in Übereinstimmung mit den Literaturangaben Störungen in der Wiedergabe der Lage von Figuren, ihrer Formen, Proportionen und Zusammenhänge, Neigungen zur Zeichnung von Details und unsichere Bewegungsführungen. Diese Feststellungen ermutigten uns, für unsere Untersuchungen einen weiteren Zeichentest zum Vergleich heranzuziehen, den wir mit fast jedem unserer Kinder durchführten, den wir jedoch lange Zeit recht skeptisch hinsichtlich differentialdiagnostischer Schlüsse beurteilt haben.

Es handelt sich dabei um den Baumtest, der von Koch in Anlehnung an die Graphologie entwickelt und als „vergrößerte Graphologie — frei von Erzogenheit durch die Schulvorlage" bezeichnet wurde. Soweit wir die Literatur übersehen, die sich mit dem Baumtest befaßt, stehen im Vordergrund an den Test geknüpfte psychologische Erwägungen, die für den graphologisch und psychologisch ungeschulten Betrachter der meist gleichzeitig dargestellten Baumzeichnungen oft sehr willkürlich anmuten und auch durch das Studium des Originalwerkes von Koch nicht stichhaltiger zu werden scheinen. Als Beispiel hierfür seien die Zweifel Götts an den Folgerungen Johanssons u. Zierls genannt. Wenn auch hin und wieder auf Retardierungs- bzw. Regressionszeichen an den dargestellten Bäumen hingewiesen wird, sind unseres Wissens gerade diese Merkmale in einer größeren Untersuchungsreihe nur von Koch selbst zahlenmäßig erfaßt worden und haben ihn dazu veranlaßt, den Baumtest auch als Entwicklungstest zu empfehlen, nachdem er 2640 Baumzeichnungen von Kindern verschiedener Altersklassen und Intelligenzgrade miteinander verglichen hatte.

Wir möchten uns an dieser Stelle nur auf kurze, für das Verständnis unserer Untersuchungsergebnisse notwendige Hinweise auf die von Koch aus dem Baumtest aufgestellte Entwicklungsreihe beschränken: Während die Baumzeichnungen jüngerer Kinder von 6—7 Jahren und Debiler im Verhältnis zur Stammhöhe durchschnittlich sehr viel geringere Kronenhöhen aufwiesen, glichen sich diese Zahlen mit steigendem Lebensalter einander an, schließlich überwogen bei 10—11jährigen die Kronenhöhen; Mädchen blieben in dieser Entwicklung hinter den Knaben etwas zurück. Keine auffallenden Alters- und Intelligenzunterschiede ergaben sich beim Verhältnis der Kronenbreite zur Kronenhöhe (erstere überwog konstant) und der linken zur rechten Kronenseite (hier überwog die letztere konstant). Weitere Merkmale, die besonders in den Baumzeichnungen jüngerer Kinder auffielen, waren gerade Äste und sog. Kreuzformen, d. h. rechtwinklig zum Stamm gesetzte Äste, sowie sog. Stereotypien, d. h. regelmäßige Aneinanderreihungen von Zweigen, Blättern und/oder Früchten und mehrere weitere Kennzeichen, die den Eindruck einer schematischen Zeichnung vermitteln. Im Gegensatz dazu fand Koch nur bei älteren und intelligenten Kindern Baumzeichnungen, die die Vorstellung einer dritten Dimension ausdrückten. Die Liste Kochs enthält 58 Einzelmerkmale, die wir auch in den Baumzeichnungen unserer Kinder bewerteten, für die wir jedoch zum großen Teil keine statistisch bedeutsamen Unterschiede bei unseren vergleichenden klinischen Untersuchungen errechnen konnten.

Über Baumzeichnungen verfügen wir von insgesamt 205 Kindern, die wir für unsere Untersuchungen in 4 Gruppen unterteilten und deren Altersverteilung wir in der Tabelle 1 wiedergeben. Von 173 dieser Kinder, die wegen der oben genannten

Störungen im altersgemäßen Verhalten in unserer poliklinischen und klinischen Behandlung waren, liegt uns ein elektrencephalographischer Befund vor, der in 99 Fällen deutliche Hinweise auf eine cerebrale Schädigung der Kinder gab; 77 dieser Kinder (Gruppe II) zeigten eine altersdurchschnittliche oder höhere Intelligenz, die Intelligenzquotienten (IQ) der restlichen 22 Kinder lagen unter 90, wir faßten sie in der Gruppe IV der geistig zurückgebliebenen zusammen. Die Gruppe I enthält

Tabelle 1. *Übersicht über die mit dem Baumtest untersuchten Kinder*

Alter (Jahre)	Gruppe I	Gruppe II	Gruppe III	Gruppe IV
5	1	15		
6	8	12	1	1
7	7	13	3	4
8	18	3	1	5
9	13	16	2	3
10	15	9		2
11	8	3	1	1
12	10	1		2
13	10	3	2	3
14	5	1		1
15	1	1		
Gesamt	96	77	10	15

Gruppe I: Intern erkrankte und auffällige Kinder, normal begabt, ohne EEG, bzw. EEG ohne pathologischen Befund.

Gruppe II: Auffällige Kinder, normal begabt, EEG pathologisch verändert.

Gruppe III: Geistig zurückgebliebene Kinder ohne pathologischen EEG-Befund.

Gruppe IV: Geistig zurückgebliebene Kinder mit pathologischem EEG-Befund.

diejenigen 64 „auffälligen" Kinder, deren EEG-Befund ohne pathologisch zu wertende Veränderung war, außerdem weitere 6 „auffällige" Kinder, von denen uns kein EEG-Befund vorliegt sowie 26 intern erkrankte Kinder, die wir ohne besondere Auswahl aus unserer Klinik zu besserer Vergleichsmöglichkeit heranzogen, EEG-Befunde haben wir von ihnen nicht, Klagen über ihr Verhalten hatten die Eltern nicht geführt. Die Auswertungsergebnisse der Baumzeichentests dieser 96 Kinder schien uns ihre Zusammenfassung in der Gruppe I zu rechtfertigen, da das Vorhandensein evtl. hirngeschädigter Kinder unter ihnen eher ungünstig für die Gruppe I wäre. In der Gruppe III faßten wir schließlich 10 Kinder zusammen, deren IQ unter 90 betrug und die keine pathologischen EEG-Veränderungen aufwiesen.

Alle Untersuchungen wurden von der Verfasserin unter möglichst gleichartigen Untersuchungsbedingungen durchgeführt. Der Zeichnung von Baum und menschlicher Figur und der Wiedergabe der Bender-Test-Vorlagen folgte eine Intelligenzprüfung nach KRAMER, BÜHLER-HETZER oder bei über 6jährigen mit dem Hamburg-Wechsler-Test für Kinder oder Erwachsene.

Für den Baumtest gaben wir den Kindern einen DIN A 4-Bogen und einen mittelweichen Bleistift und wiesen sie an, einen Obstbaum zu zeichnen, so gut sie nur könnten. Einen Radiergummi stellten wir nicht zur Verfügung. Zwischenfragen wichen wir mit unbestimmter Antwort aus.

Die von MARTINI angegebene Formel $\mu_D = \pm \sqrt{\frac{\Sigma Z d_1^2}{n_1 \cdot (n_1 - 1)} + \frac{\Sigma Z d_2^2}{n_2 \cdot (n_2 - 1)}}$ verwendeten wir für unsere statistischen Berechnungen, sie erlaubt die Feststellung

des mittleren Fehlers der Differenz zweier Reihen und garantiert mit dem 3fachen mittleren Fehler eine statistische Sicherung von 99,73%.

An den Baumbezeichnungen maßen wir die Stammlänge, die Kronenhöhe und -breite, die rechte und die linke Kronenseite sowie die Breite der Stammbasis und des oberen Stammendes. Als Grenze zwischen Stamm- und Kronenhöhe bestimmten wir den Treffpunkt beider, ließen seitlich herabhängende Kronenteile also außer acht. Soweit sich diese Maße nicht eindeutig darstellten, z. B. an sehr primitiven Strichbäumen oder an Tannenbäumen, die entgegen unseren Anweisungen gelegentlich gezeichnet wurden, bezogen wir die Zeichnungen nicht in unsere Messungen ein. Schließlich zählten wir — wie oben erwähnt — die 58 von Koch angegebenen einzelnen Entwicklungsmerkmale aus.

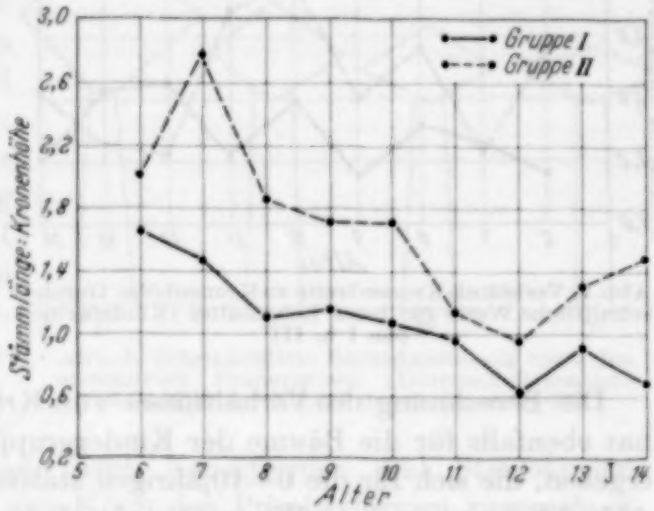


Abb. 1. Verhältnis der Stammlänge zur Kronenhöhe. Durchschnittliche Werte für jedes Lebensalter. Normal begabte Kinder ohne (Gruppe I) und mit (Gruppe II) pathologischem EEG-Befund

Da die Größen der von den einzelnen Kindern gezeichneten Bäume sehr unterschiedlich waren, errechneten wir für jeden Baum zunächst das Verhältnis der Stammlänge zur Kronenhöhe; die durchschnittlichen Verhältniszahlen für die Bäume der Kinder jeden Lebensalters haben wir in der Abb. 1 dargestellt, wobei wir nur die normal begabten Kinder der Gruppen I und II berücksichtigten, weil die Zahl der Kinder aus Gruppe III und IV uns noch zu gering erschien.

Es ergibt sich aus der Abb. 1, daß die hirngeschädigten, normal begabten Kinder gegenüber denen ohne pathologischen EEG-Befund in jedem Lebensalter durchschnittlich längere Stämme als Kronen zeichneten. Nur bei einem 12jährigen Jungen — dem einzigen dieses Lebensalters, von dem wir in dieser Gruppe eine Baumzeichnung besitzen — war die Krone höher als der Stamm; hier handelt es sich also nicht um eine Durchschnittszahl. Entsprechend den Untersuchungen Kochs zeigten die Bäume der 6—7jährigen Kinder die längsten Stämme gegenüber den Kronen, beide Maße glichen sich bei den Kindern der Gruppe I langsam einander an, und vom 11. Jahr an überwogen die Kronenhöhen. Die dargestellten Kurven enthalten die Baummaße von Mädchen und Jungen zusammen; in der Gruppe I sind 44 (46%) Mädchen aller Altersklassen enthalten, in der Gruppe II aber nur 31 (40%). Da nach den Angaben Kochs die Mädchen häufiger und bis in höhere Lebensalter hinein höhere Stämme als Kronen zeichnen, hebt dies die Unterschiede von Gruppe I

und II noch mehr hervor. Für die statistische Berechnung faßten wir nur die Baummaße der 6—10jährigen zusammen, es ergab sich dabei ein durchschnittliches Verhältnis der Stammlänge zur Kronenhöhe von 1,22±0,36 für die Kindergruppe I und von 2,09±2,12 für die Kindergruppe II; die Differenz beträgt 0,87 und ist mit einem 3fachen mittleren Fehler von ±0,702 gesichert. Noch größer ist die Verhältniszahl bei den Kindern der Gruppe III mit 2,77 und den Kindern der Gruppe IV mit 3,76, bei beiden hält die Differenz gegenüber der Gruppe I jedoch nur dem 2fachen mittleren Fehler stand.

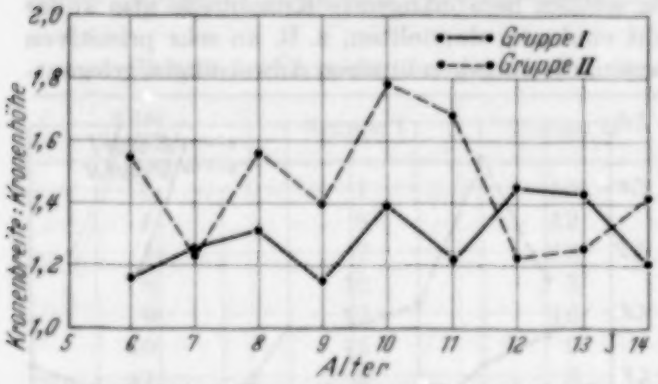


Abb. 2. Verhältnis Kronenbreite zu Kronenhöhe. Durchschnittliche Werte für jedes Lebensalter (Kindergruppen I u. II)

Die Berechnung des Verhältnisses von Kronenbreite zu Kronenhöhe hat ebenfalls für die Bäume der Kindergruppen I und II Unterschiede ergeben, die sich für die 6—10jährigen statistisch sichern ließen. In die Abb. 2 trugen wir diese Werte für jedes Lebensalter ein.

Für die 6—10jährigen der Gruppe I ergab sich ein durchschnittliches Verhältnis von 1,03±0,13 und der Gruppe II von 1,47±0,54, die Differenz beträgt 0,44, ihr 3facher mittlerer Fehler ±0,342. Auch hier fanden wir für die Kinder der Gruppen III und IV noch größere Unterschiede (1,74 bzw. 2,53), die allerdings nicht statistisch zu sichern sind.

Keine statistisch bedeutsamen Unterschiede zeigten die Verhältnisse der linken zur rechten Kronenseite innerhalb der einzelnen Kindergruppen, wenn auch die Tendenz, die rechte Seite breiter zu zeichnen als die linke bei den Kindern der Gruppe I überwog.

Die Breiten der Stammbasis und des oberen Stammendes waren bei den Kindern der Gruppe I unterschiedlicher als bei denen der übrigen Gruppen, die oft überhaupt keine Unterschiede oder sogar ein Breiterwerden der Stämme nach oben erkennen ließen.

Die durchschnittlichen Verhältnisse der Baummaße der 6—10jährigen Kinder jeder Gruppe trugen wir in 4 schematisierten Baumzeichnungen in der Abb. 3 auf, dabei berechneten wir zum besseren Vergleich die Stammlänge jeweils mit 5 cm. Wenn schon bei diesen schematisierten Darstellungen die schlechteren Proportionen in den Zeichnungen der Kinder aus den Gruppen II—IV augenfällig sind, so wird dies häufig noch deutlicher, wenn wir in den Baumzeichnungen die Ausführungen der

Kronen betrachten, die plumpe, kurze Äste mit kolbigen Auftreibungen, mißgestaltete Blätter und Früchte und anderes mehr aufweisen.

Die Auszählung der von Koch angegebenen 58 einzelnen Entwicklungsmerkmale hat bei den Baumzeichnungen unserer Kinder nur in einigen Punkten deutliche Unterschiede ergeben. Wir haben dabei den durchschnittlichen Anteil eines jeden Kindes an den einzelnen Merkmalen für die Lebensalter von 6—10 Jahren gesondert berechnet und diese Zahlen statistisch miteinander verglichen, um der unterschiedlichen Verteilung unserer Kinder der Gruppen I und II auf die einzelnen Lebensalter gerecht zu werden. Es stellte sich dabei heraus, daß die hirngeschädigten, normal begabten Kinder überwiegend häufiger gerade Äste, Kreuzformen und Stereotypien darstellten, Merkmale, die von Koch den Primitivformen zugerechnet wurden. Bei den Kindern der Gruppe I fanden wir dagegen überwiegend häufiger die Andeutung der 3. Dimension, die wir in allen übrigen 3 Gruppen niemals sehen konnten. Die statistisch errechneten Unterschiede haben wir in der Tabelle 2 zusammengestellt.

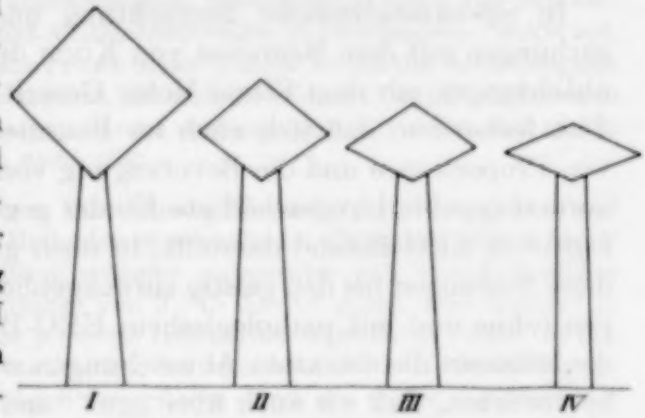


Abb. 3. Schematisierte Baumdarstellung nach den errechneten Proportionen (Durchschnittszahlen) 6—10jähriger Kinder der Gruppen I—IV

Tabelle 2. *Entwicklungsmerkmale in den Baumzeichnungen 6—10jähriger Kinder der Gruppen I und II nach gesonderter Berechnung des Anteiles jeden Kindes eines jeden Lebensalters*

Merkmale	Gruppe I	Gruppe II	Differenz	3facher mittlerer Fehler
Gerade Äste	0,251 ± 0,041	0,59 ± 0,5	0,339	± 0,2619
Kreuzformen	0	0,205 ± 0,04	0,205	± 0,1839
Stereotypien	0,053 ± 0,002	0,375 ± 0,3	0,322	± 0,24
3. Dimension	0,185 ± 0,387	0	0,185	± 0,172

Weitere Unterschiede, die sich jedoch nicht statistisch sichern ließen, fanden wir bei der Zeichnung der Baumstämme. Hirngeschädigte Kinder stellten häufiger und bis in das 10. Lebensjahr hinein Strichstämme dar, während die Kinder ohne pathologischen EEG-Befund vom 8. Lebensjahr ab nur noch „Doppelstrichstämme" d. h. plastische Stämme zeichneten. Winkeläste, d. h. im rechten Winkel aufeinander gesetzte Äste, zeichneten die Kinder der Gruppe II häufiger, ebenso übergroße Früchte, Blätter oder Blüten und sogenannte Raumverlagerungen, womit Koch

die Stellung von Früchten und Blättern entgegen der Schwerkraft bezeichnete. Alle diese Merkmale wurden auch von den Kindern der Gruppen III und besonders IV im Gegensatz zu denen der Gruppe I sehr viel häufiger dargestellt, statistisch bedeutsame Unterschiede konnten wir allerdings wegen ihrer kleinen Zahl nicht errechnen.

In *zusammenfassender* Betrachtung unserer vergleichenden Untersuchungen mit dem Baumtest von KOCH dürfen wir analog unseren Beobachtungen mit dem Visual Motor Gestalt-Test und dem Draw a man-Test feststellen, daß sich auch im Baumtest die schlechte Wiedergabe von Proportionen und die Bevorzugung von primitiveren Formen durch normal begabte hirngeschädigte Kinder gegenüber Kindern ohne pathologischen EEG-Befund darstellt; in noch größerem Maße scheinen sich diese Störungen bei den geistig zurückgebliebenen Kindern beider Gruppen (ohne und mit pathologischem EEG-Befund) auszudrücken, wobei die letzteren die stärksten Abweichungen zeigen. Allerdings müssen wir hervorheben, daß wir auch über „gut" und altersentsprechend gezeichnete Bäume von hirngeschädigten, normal begabten Kindern verfügen und im Gegensatz dazu von einigen normal begabten Kindern ohne pathologischen EEG-Befund recht dürftige Baumzeichnungen besitzen, die jedoch in den seltensten Fällen betonte Mißverhältnisse zeigten. Eine primitiv, schematisiert oder unproportioniert wirkende Baumzeichnung sollte bei auffälligen und besonders bei über 8jährigen Kindern mit altersdurchschnittlicher oder höherer Intelligenz nicht nur auf ein zeichnerisches Unvermögen bezogen oder gar als „seelische Verwundung" (KOCH u. a.) gedeutet werden, sondern Anlaß zu weiterer psychologischer *und* ärztlicher Untersuchung geben. Im Vergleich zu den beiden anderen Zeichentests ist der Baumtest hinsichtlich unserer Fragestellung jedoch weniger ergiebig gewesen, besonders dann, wenn es sich um Kinder unter 8 Jahren handelte.

Elektrencephalogramm und Intelligenztests

Über den Begriff der Intelligenz bestehen in der Literatur keine übereinstimmenden Ansichten. Der Theorie, daß sich die Intelligenz aus einer mehr oder weniger großen Reihe von verschiedenen Fähigkeiten zusammensetzt, steht die Auffassung gegenüber, daß die Intelligenz eine einheitliche Funktion oder „Vieleinheit" (E. STERN) ist.

Diese Anschauung vertritt W. STERN, der die Intelligenz als die zweckmäßige Verwendung des Denkens für die Anpassung an praktische und theoretische Lebensaufgaben definierte. Damit unterscheidet er, wie auch andere Autoren, eine praktische und eine theoretische Intelligenz. Dieser Unterscheidung versuchen zahlreiche seit den Untersuchungen BINET u. SIMONS sowie SPEARMANS entwickelte Intelligenztests Rechnung zu tragen. Die Beobachtung von Kindern zeigte, daß nicht nur die geistige, sondern auch die körperliche und statische Entwicklung an der Ausbildung alterstypischer Verhaltensweisen teilhaben, wobei sich diese Entwicklungsfaktoren

gegenseitig beeinflussen, wenn auch in den verschiedenen Lebensjahren jeweils ein anderer überwiegen kann. Dies führte zur Ausarbeitung sehr unterschiedlicher Testmethoden, von denen die einen die Motorik oder die statischen Funktionen, die anderen einen oder mehrere Teile der geistigen Leistungen in ihrer Entwicklung prüfen sollen. Keiner dieser speziellen Tests allein erlaubt aber nach neuerer Ansicht eine ausreichende Beurteilung der Intelligenz. Ein Intelligenztest ist also um so aussagekräftiger, je mehr er die alterstypischen Entwicklungsphasen und ihre verschiedenen Faktoren berücksichtigt. Claparède stellte 18 verschiedene Punkte auf, denen ein guter Test genügen sollte; einer dieser Punkte betont die Notwendigkeit der möglichst kurzen Untersuchungszeit, ein anderer verlangt die gut abgegrenzte Messung einzelner Fähigkeiten; schon daraus darf geschlossen werden, daß es den Intelligenztest, der „alles" mißt, nicht gibt.

Der von den Franzosen Binet u. Simon unter Anwendung psychologischer und mathematischer experimenteller Methoden entwickelte Intelligenztest bildete bisher die Grundlage für die Ausarbeitung weiterer verbesserter und vervollständigter Intelligenztests. Für jedes Lebensalter von 3—15 Jahren gaben diese Autoren je 5 Aufgaben, deren Lösung für das jeweilige Lebensalter angemessen schien. Es ließ sich so das sog. Intelligenzalter bestimmen, das zum Lebensalter in Beziehung gesetzt werden konnte. Bei der Division des ersteren durch das zweite ergab sich der sog. Intelligenzquotient (IQ), der bei altersdurchschnittlicher Intelligenz also 1,00, bei höherer über 1,00, bei niedrigerer unter 1,00 betragen muß. Abgesehen von der Feststellung von Miles, Wechsler u. a., daß die getestete Intelligenz im 20. Lebensjahr ihren Höhepunkt erreicht, um später wieder abzusinken, befriedigte aber in neuerer Zeit die Bestimmung des Intelligenzalters auch bei Kindern viele Autoren nicht mehr, weil z. B. ein Intelligenzalter von 5 Jahren bei einem 5- und einem 10jährigen Kind nicht das gleiche ist, da dem jüngeren Kinde viele Erfahrungen fehlen, die das ältere trotz seiner niedrigeren Intelligenz besitzt (Meili, Wechsler, Weider u. a.). Außerdem drückt der durch Division errechnete IQ in verschiedenen Lebensaltern auch dann unterschiedliche Größen aus, wenn sich das Intelligenzalter gegenüber dem Lebensalter konstant verhält. Wechsler entwickelte aus diesen Gründen zunächst für Erwachsene und Jugendliche bis zu 10 Jahren herab, später auch für Kinder Intelligenztests, die die Bestimmung des Intelligenzalters nicht mehr berücksichtigen und bei denen der IQ als konstante Größe gilt. Er eichte mittels statistischer Berechnung der Standardabweichung für jede Altersgruppe seine beiden Tests an einer großen Zahl von Versuchspersonen und setzte den IQ 100 (1,00 im Binet-Simon-Test) mit der Streuung von 90—110 für altersdurchschnittliche Leistungen fest. Auf diese Art wurde es möglich, die mit den Tests ermittelten IQ von verschieden alten Prüflingen ohne rechnerische Schwierigkeiten zu vergleichen und bei gesunden Personen als weitgehend altersunabhängige Größen zu betrachten. Bei der Auswahl der in beiden Tests in 11 Untergruppen, von denen eine als zusätzlicher Test gedacht ist, geordneten Aufgaben griff der Autor auf bisher in anderen Tests bewährte Erfahrungen zurück. Der für diese Mitteilung interessierende Intelligenztest für Kinder, der von der Hamburger Psychologischen Schule durch Hardesty u. Priester für deutsche Verhältnisse bearbeitet wurde (Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Kinder, oder Hawik), ist von Wechsler in einen Verbal- und einen Handlungsteil gegliedert worden, deren jeder 5 Untertests enthält, ersterer beinhaltet einen zusätzlichen Untertest — Zahlennachsprechen —, dessen Anwendung nicht erforderlich ist. Die Zahl der richtigen Lösungen in jedem Untertest, denen z. T. Genauigkeits- und Zeitpunkte hinzugerechnet werden, wird an Hand von Tabellen für jedes Lebensalter in Wertpunkte umgerechnet, diese werden addiert und in IQ für Verbal- bzw. Handlungsteil umgewertet; aus beiden IQ ergibt sich schließlich der Gesamt-IQ des Prüflings.

Für vergleichende klinische Untersuchungen ist der Intelligenztest WECHSLERS besonders wertvoll, weil er nicht nur einen Vergleich der drei IQ von Patienten verschiedener Lebensalter erlaubt, sondern auch Parallelen zwischen den Wertpunkten der einzelnen Untertests, die bei altersdurchschnittlicher Leistung jeweils den Wert 10 erhalten, zu ziehen gestattet, somit also spezifische Leistungsminderungen erkennen läßt. WECHSLER wies auf diese Möglichkeit an Hand von Beispielen schon hin.

Ein Nachteil des Intelligenztests von WECHSLER ist es, daß mit ihm nur über 6jährige Kinder geprüft werden können. Für Kinder unter 6 Jahren liegen in Deutschland mehrere andere Tests vor, die sich nach der Binet-Simon-Bobertag-Methode der Bestimmung des Intelligenzalters ausrichten. Einer von diesen ist der von KRAMER überarbeitete Intelligenztest für 2—14jährige Kinder, der sich eng an die ursprüngliche Methode anlehnt, aber für jedes Lebensalter wenigstens 6 Aufgaben stellt.

BÜHLER u. HETZER haben sich von der zu starken sprachlichen Orientierung vieler Kinderintelligenztests distanziert und nach umfassender Beobachtung von Säuglingen und Kleinkindern einen Entwicklungstest ausgearbeitet, mit dem sowohl die „Dimensionen" der Körperbeherrschung und der Geschicklichkeit als auch diejenigen der sinnlichen Rezeption, des Lernens, der geistigen Produktion und des sozialen Kontakts geprüft werden. HETZER fügte später einen Entwicklungstest für Schulkinder hinzu. Auch in diesen beiden Tests wird das ermittelte Entwicklungsalter zur Errechnung des Entwicklungsquotienten (EQ) mit dem Lebensalter in Beziehung gesetzt.

Wir konnten in unseren vorhergehenden Mitteilungen durch statistische Berechnungen sichern, daß auffällige, d. h. vom altersgemäßen Verhalten abweichende Kinder, wenn sie pathologische elektrencephalographische Befunde aufweisen, ohne anamnestische oder klinische Hinweise auf ihre Hirnschädigungen zu bieten, gegenüber auffälligen Kindern ohne krankhafte EEG-Befunde in verschiedenen Zeichentests und im Welttest typische Veränderungen zeigen können. Diese Veränderungen wiesen auf Störungen in der Entwicklung der visuell-motorischen Funktionen hin; unsere Beobachtungen entsprachen den Literaturangaben über die Zeichentestergebnisse hirngeschädigter Kinder. Danach durfte erwartet werden, daß cerebral geschädigte Kinder auch in denjenigen Intelligenztests schlechtere Leistungen aufweisen, die eine Prüfung der visuell-motorischen Funktionen berücksichtigen.

Wie wir oben erwähnten, hat WECHSLER bereits darauf hingewiesen, daß der von ihm entwickelte Intelligenztest Schlüsse auf cerebrale Erkrankungen zulassen kann. Unter anderem sah er bei organischen Hirnschädigungen Erwachsener Leistungsminderungen beim rechnerischen Denken, Zahlennachsprechen, Gemeinsamkeitenfinden, Figurenlegen, im Zahlensymboltest und im Mosaiktest. Letzterer wurde auch von anderen Autoren — wenn auch in anderer Form — schon oft als spezifischer Test für die Erkennung hirnorganischer Schädigungen herausgestellt (Literatur bei RAUSCH DE TRAUBENBERG). WECHSLER betonte weiter, daß hirngeschädigte Erwachsene häufig im Handlungsteil schlechtere Ergebnisse als im Verbalteil aufweisen können, allerdings hat er dies auch bei

Tabelle 3. *Altersverteilung und Gruppeneinteilung sowie Verteilung auf die einzelnen Tests*

Alter (Jahre)	Gruppe I			Gruppe II			Gruppe III			Gruppe IV		
	BÜHLER-HETZER	KRAMER	HAWIK	BÜHLER-HETZER	KRAMER	HAWIK (HAWIE)	BÜHLER-HETZER	KRAMER	HAWIK	BÜHLER HETZER	KRAMER	HAWIK
2	1			1						1		
3	3	3		1	2							
4		7		4	2		1			1	2	
5		7		3	14			3		2		
6	1	5	2			12		3	2	1	3	
7		1	4		1	11		1	1	1	4	
8		9	9		1	5			1		2	2
9		6	9		8	8		2		1	1	2
10		2	13		3	9			1		2	1
11			12			3			1		1	1
12		2	8									2
13			10			2 + (2)			1			3
14		1	6			(1)			1			1
15			1			1						
Gesamt	5	43	74	9	31	51 + (3)	1	9	8	7	15	12
	122 (43,5% ♀; 56,5% ♂)			94 (42,5% ♀; 57,5% ♂)			18 (50% ♀; 50% ♂)			34 (50% ♀; 50% ♂)		

Schizophrenen und Neurotikern feststellen können. Nicht unwidersprochen blieb seine Angabe, daß Schwachsinnige im Handlungsteil bessere Leistungen als im Verbalteil aufweisen (A. Hardesty u. Lauber). Umfangreichere vergleichende Untersuchungen über diese Fragen sind uns aus der Literatur nicht bekannt. Wewetzer verwendete für seine experimentellen Untersuchungen an hirngeschädigten Kindern den Intelligenztest nach Binet-Norden und fand bei ihnen keine Herabsetzung der allgemeinen intellektuellen Leistungsfähigkeit gegenüber hirngesunden Kindern, dagegen jedoch in der korrelativen Beziehung ihrer IQ zu anderen Tests; er schloß daraus, daß es sich bei ihnen um ganz „andersartige steuernde Leistungsstrukturen" handelt. Ebenfalls keine IQ-Unterschiede sahen Frazer u. Hookley mit dem Binet-Simon-Intelligenztest und Leuner bei statistischen Vergleichen mit letzterem und dem Hetzer-Entwicklungstest.

Da wir über eine verhältnismäßig große Zahl von Kindern verfügen, bei denen wir durch EEG-Befunde Hirnschädigungen sichern konnten, und da uns außerdem der inzwischen in Deutschland erschienene Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Kinder zur Verfügung stand, haben wir erneut statistische Vergleiche vorgenommen. Insgesamt untersuchten wir seit November 1958 268 Kinder, davon 22 mit dem Entwicklungstest von Bühler u. Hetzer, 98 mit dem Intelligenztest von Kramer und 145 mit dem HAWIK, außerdem 3 mit dem HAWIE (Hamburg-Wechsler-Test für Erwachsene). Die Tabelle 3 zeigt die Altersverteilung und die Gruppeneinteilung unserer Kinder, bei denen wir die verschiedenen Tests anwendeten.

Unter die *Gruppe I* zählten wir 122 Kinder, deren IQ altersdurchschnittlich oder besser war (über 0,90 oder 90). 30 von ihnen waren wegen interner Erkrankungen in unserer stationären Behandlung, die restlichen 92 wurden wegen Störungen im altersgemäßen Verhalten poliklinisch oder stationär von uns behandelt, von 69 verfügen wir über EEG-Befunde, aus denen sich kein Hinweis auf eine cerebrale Schädigung ergab. Wie in unseren vorhergehenden Mitteilungen haben wir auch diesmal die auffälligen Kinder ohne EEG-Befund — es sind 23 — in die Gruppe I einbezogen, weil sie die besseren Intelligenztestergebnisse dieser Gruppe eher benachteiligen würden, wenn einige von ihnen Hirnschädigungen aufwiesen, wie dies aus der prozentualen Verteilung der pathologischen EEG-Befunde durchaus erwartet werden darf. Die *Gruppe II* enthält 94 auffällige hirngeschädigte Kinder (EEG-Befund pathologisch), deren IQ ebenfalls über 90 betrug. In der *Gruppe III* sind 18 Kinder ohne pathologischen EEG-Befund mit IQ unter 90 zusammengefaßt, in der *Gruppe IV* 34 Kinder mit pathologischem EEG-Befund und IQ unter 90.

Von 208 EEG-Befunden auffälliger Kinder waren also 128 (61,5%) im Sinne einer cerebralen Schädigung verändert[1].

Jedes der 268 Kinder wurde einzeln von der Verfasserin unter möglichst gleichartigen Bedingungen mit den Intelligenztests untersucht, nachdem vorher, je nach den Möglichkeiten der Kinder, 1, 2 oder 3 Zeichentests durchgeführt worden waren.

[1] Die Auswertung der EEG verdanken wir Herrn Dr. Radtke und Herrn Dr. Schaefer, Universitäts-Nervenklinik Göttingen.

Die den 4 verwendeten Intelligenztests beigegebenen Anweisungen wurden dabei streng befolgt.

Für die statistischen Vergleiche wurde die von MARTINI angegebene Formel $\mu_D = \pm \sqrt{\frac{\Sigma Z d_1^2}{n_1 \cdot (n_1 - 1)} + \frac{\Sigma Z d_2^2}{n_2 \cdot (n_2 - 1)}}$ angewendet, mit der der mittlere Fehler der Differenz zweier Reihen berechnet wird, und die mit dem 3fachen mittleren Fehler eine statistische Sicherung von 99,73% garantiert. Für die Berechnung der mittleren quadratischen Abweichungen der Mittelwerte wurde die Formel $\sigma = \pm \sqrt{\frac{\Sigma Z d^2}{n - 1}}$ gewählt.

Die Auswahl des jeweils angewendeten Intelligenztests richtete sich 1. nach dem Alter des Kindes und 2. nach der zur Verfügung stehenden Zeit. Wir bevorzugten in letzter Zeit nach Möglichkeit den HAWIK für über 6jährige Kinder, weil uns verschiedentlich durchgeführte Vergleichsuntersuchungen erhebliche Abweichungen der Ergebnisse mit dem Kramer-Test vom HAWIK aufgefallen waren, ersterer aber der weniger ausführliche ist.

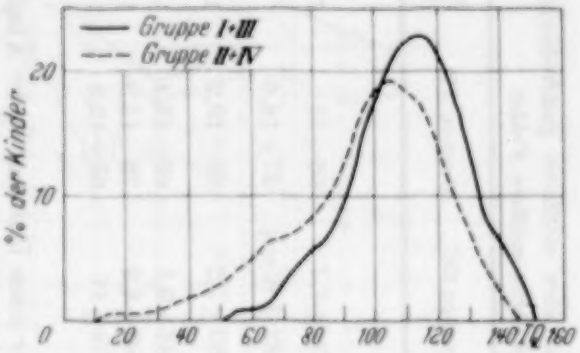


Abb. 4. Nach MEILI ausgeglichene Häufigkeitskurven der prozentualen IQ (und EQ)-Verteilung von Kindern ohne (Gruppe I und III) und mit (Gruppe II und IV) pathologischem EEG-Befund. Zusamengefaßt sind jeweils 5 IQ-Werte

Eine Übersicht über die prozentuale Verteilung der mittels aller 4 Tests gewonnenen IQ und EQ sämtlicher Kinder soll die Abb. 4 geben, in der wir die Gruppen I und III den Gruppen II und IV gegenüberstellten. Es handelt sich dabei um jeweils 5 zusammengefaßte IQ-Werte, die wir zum Ausgleich unregelmäßiger Häufigkeiten nach MEILI unter Addition dreier Werte zur Errechnung des jeweiligen Mittelwertes glätteten. IQ-Werte über 140 und unter 20 kamen in beiden Gruppen nicht vor, sie sind durch das Ausgleichsverfahren in der Kurve entstanden.

Die Abb. 4 weist bereits darauf hin, daß die hirngeschädigten Kinder gegenüber denjenigen ohne krankhafte EEG-Befunde eine Verschiebung der IQ nach den niedrigeren Werten hin zeigen. Eine differenziertere Betrachtung der durch die verschiedenen Testmethoden gewonnenen IQ und EQ unserer Kinder gestattet die Tabelle 4.

Wie aus der Tabelle 4 hervorgeht, konnten wir statistisch sichern, daß hirngeschädigte Kinder gegenüber Kindern ohne pathologische EEG-Veränderungen in Gruppe I und II geringfügigere, in Gruppe III und IV höhere IQ-Wertdifferenzen aufweisen, wenn wir die Ergebnisse aller 4 Testmethoden zusammen miteinander vergleichen. Bei der Betrachtung eines jeden Tests für sich (wobei wir die 3 HAWIE zu den HAWIK rechneten) finden wir statistisch bedeutsame Unterschiede nur innerhalb der Gruppen I und II mit der Hamburg-Wechsler-Methode, und zwar für die Gesamt- und die Handlungs-IQ. Auch bei den beiden anderen Tests

Tabelle 4. *Durchschnittliche IQ- bzw. EQ-Werte aller Kinder der Gruppen I—IV und ihre mittleren quadratischen Abweichungen, Differenzen zwischen Gruppe I und II bzw. III und IV und deren mittlere Fehler*

Intelligenz-Test	Gruppe I	Gruppe II	Differenz I—II	3facher mittlerer Fehler	Gruppe III	Gruppe IV	Differenz III—IV	3facher mittlerer Fehler
BÜHLER u. HETZER, KRAMER; HAWIK (E)-Gesamt	*114±11,4*	*108±10,8*	*6±1,53*	*±4,59*	*81±7,1*	*66±15*	*15±3,2*	*±9,6*
BÜHLER u. HETZER	112±18,3	110±10,4	2±8,89		82 (1 Wert)	57±18,6		
KRAMER	115±13,1	110±12,4	5±2,99		80±7,2	69±16,2	11±8,81	
HAWIK (E)-Gesamt	*114±10*	*107±9,9*	*7±1,8*	*±5,4*	82±9,1	69±13,4	13±5,88	
HAWIK (E)-Verbal	114±12,7	110±11,2	4±2,04		89±8,9	78±12,3	11±5,08	
HAWIK (E)-Handlung	*111±99,7*	*102±10,9*	*9±1,88*	*±5,64*	79±11	62±12,8	14±5,71	

Tabelle 5. *Mittelwerte der Wertpunkte und mittlere quadratische Abweichungen für jeden Untertest in der Kindergruppen I—IV. Differenzen I—II und III—IV und mittlerer Fehler*

Untertest	Gruppe I	Gruppe II	Differenz I—II	3facher mittl. Fehler	Gruppe III	Gruppe IV	Differenz III—IV
1. Allgemeines Wissen	11,3±2,46	10,6±2,15	0,7±0,42		7,1±2,15	6 ±2,88	1,1
2. Allgemeines Verständnis	12,4±2,94	12 ±3,16	0,4±0,56		8 ±3,46	5,8±2,24	2,2
3. Rechnerisches Denken	11,3±2,78	9,8±3,08	1,5±0,53	±1,59	6,8±2,84	5,4±4,22	1,4
4. Gemeinsamkeitenfinden	14 ±3,12	13,7±2,5	0,3±0,51		11,5±3,29	8,9±2,44	2,6
5. Wortschatztest	12,1±2,59	11,5±2,29	0,6±0,44		7,6±1,68	6,8±1,98	0,8
6. Zahlen-Symbol-Test	10,5±2,35	9,8±2,12	0,7±0,4		8,1±2,03	6,6±3,74	1,5
7. Bilderergänzen	11,2±2,7	10,5±2,57	0,7±0,48		7,4±2,33	4,9±1,71	2,5
8. Bilderordnen	13,0±2,78	10,7±3,2	*2,3±0,55*	*±1,65*	6,8±3,99	3,8±3,44	3,0±1,41
9. Mosaiktest	12,1±2,9	9,8±3,25	*2,3±0,57*	*±1,71*	6,4±2,33	5,8±1,56	0,6
10. Figurenlegen	11,4±2,11	10,1±2,8	1,3±0,46	±1,38	6,0±4,0	4,1±3,02	1,9

liegen für die hirngeschädigten Kinder die Durchschnittswerte niedriger, sie ließen sich jedoch nicht statistisch sichern, wir haben sie bei unseren weiteren Berechnungen nicht mehr berücksichtigt.

Obwohl die mit der Hamburg-Wechsler-Methode gewonnenen IQ-Werte bei unseren Kindern der Gruppen I und II durchschnittlich gute Intelligenz anzeigten, die statistisch bedeutsamen Unterschiede also mehr

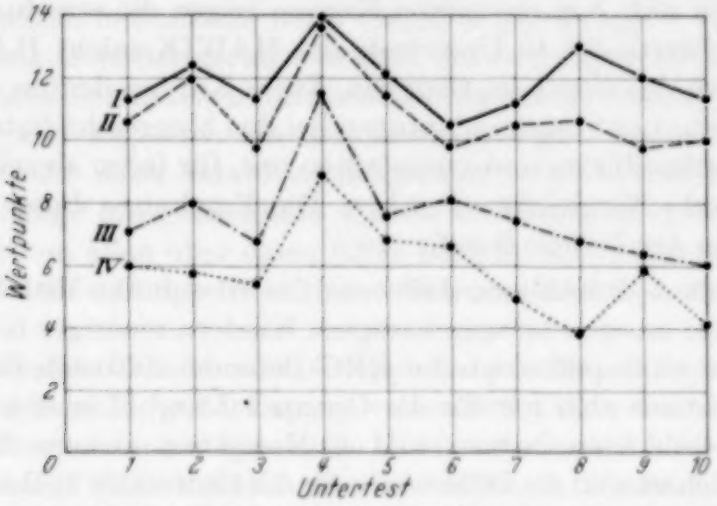


Abb. 5. Wertpunkt-Mittelwerte der 10 Untertests (HAWIK) für die Kindergruppen I—IV

theoretischer Natur zu sein scheinen, interessierte es uns doch, die Ursachen dieser Differenzen näher zu klären, um evtl. differentialdiagnostische Schlüsse daraus ziehen zu können. Zuvor müssen wir aber darauf hinweisen, daß erstens die mit dem HAWIK gewonnenen IQ-Mittelwerte verschiedener Altersklassen innerhalb der einzelnen Kindergruppen nicht wesentlich voneinander abwichen, und daß zweitens in Gruppe I und II die mittleren IQ der Mädchen niedriger waren als diejenigen der Knaben, die Differenz beträgt $3 \pm 2{,}08$, ist also statistisch nicht bedeutsam. Da wir in beiden Gruppen für den HAWIK annähernd übereinstimmende Prozentzahlen von Knaben und Mädchen haben (40,5%:39% Mädchen und 59,5%:61% Knaben), dürfen wir diese Differenz außer acht lassen. Ähnlich ist es in den Gruppen III und IV.

Wie die Tabelle 4 zeigt, entsteht der niedrigere Gesamt-IQ der hirngeschädigten Kinder im wesentlichen durch ihre schlechteren Leistungen im Handlungsteil. Ein Vergleich des Verbal-IQ mit dem Handlungs-IQ hat für die einzelnen Kindergruppen die folgenden Differenzen ergeben: Gruppe I: $3 \pm 1{,}78$ ($\pm 5{,}34$), Gruppe II: $8 \pm 2{,}13$ ($\pm 6{,}39$), Gruppe III: $10 \pm 5{,}76$ ($\pm 17{,}28$), Gruppe IV: $13 \pm 5{,}05$ ($\pm 15{,}15$). Für die Kinder der Gruppe II ist diese Differenz also statistisch gesichert. Interssant ist außerdem, daß unsere geistig zurückgebliebenen Kinder durchschnittlich bessere Verbal- als Handlungs-IQ aufwiesen, wir dürfen also mit HARDESTY u. LAUBER die Angaben WECHSLERS in diesem Punkt bezweifeln.

Im Folgenden haben wir die für jedes Kind errechneten Leistungen in den einzelnen Untertests des HAWIK, die in Wertpunkten ausgedrückt werden, addiert und die jeweiligen Mittelwerte der verschiedenen Kindergruppen miteinander verglichen. Wir ließen dabei den zusätzlichen Untertest (Zahlennachsprechen) aus, weil wir ihn nicht oft genug gegeben haben.

Die in der Abb. 5 dargestellten Kurven zeigen die errechneten Wertpunkt-Mittelwerte der 10 Untertests des HAWIK (nicht HAWIE) von allen Kindern der einzelnen Gruppen. Diese Kurven deuten darauf hin, daß spezifische Leistungsminderungen bei den hirngeschädigten Kindern erwartet werden dürfen und veranlaßten uns, für jeden einzelnen Untertest statistische Vergleiche zu ziehen. Die Ergebnisse dieser Vergleiche trugen wir in der Tabelle 5 auf.

Die Tabelle 5 drückt aus, daß zwar die Wertpunkt-Mittelwerte aller Untertests bei unseren hirngeschädigten Kindern niedriger liegen als bei den Kindern ohne pathologische EEG-Befunde, daß sich diese Unterschiede statistisch aber nur für die Gruppen I und II in den Untertests 8) Bilder-(Geschichten)Ordnen und 9) Mosaiktest sichern ließen. Annähernd gesichert sind die Differenzen für die Untertests 3) Rechnerisches Denken und 10) Figuren-(zusammen)Lægen. Die Betrachtung der mittleren quadratischen Abweichungen für diese 4 Untertests läßt in der Gruppe II erkennen, daß die Wertpunktschwankungen unter den einzelnen Kindern recht hoch sind, daß also keineswegs bei jedem hirngeschädigten Kind eine Leistungsminderung in allen 4 Untertests bestehen muß.

WECHSLER hat bei der Besprechung des sog. Intelligenzabbaus bei organischen cerebralen Schäden, aber auch bei Alterserscheinungen, darauf hingewiesen, daß in seinem Test „beständige" und „nichtbeständige" Untertests enthalten sind, die Differenz dieser beiden Untertestgruppen kann, prozentual ausgedrückt, den sog. Abbauverlust kennzeichnen. Wir haben nach diesem Vorschlag versucht, die Unterschiede in den Testergebnissen unserer Kinder mit und ohne pathologische EEG-Befunde weiter zu gliedern. Dabei sind wir nicht streng nach WECHSLERS Vorschlag gegangen, sondern haben die Untertests 4 und 10 gegeneinander ausgetauscht, weil — wie wir zeigen konnten — die hirngeschädigten Kinder bei letzterem eine deutliche Leistungsminderung zeigen, bei ersterem dagegen nicht. Aus der Anwendung der Formel

$$\frac{(\text{Untertest } 1+2+4+5+7) - (\text{Untertest } 3+6+8+9+10)}{(\text{Untertest } 1+2+4+5+7)} = \text{Differenz in Prozent,}$$

die wir für jedes Kind gesondert heranzogen, ergaben sich die folgenden Mittelwerte, die wir hier als „Leistungsminderung" bezeichnen wollen:

Gruppe I: 8%±10,5% Differenz II—I: 8%±2,2% (±6,6%)
Gruppe II: 16%±12,9%

Gruppe III: 18%±17,7% Differenz III—I: 10%±6,32%
Gruppe IV: 27%±24,3% Differenz IV—I: 19%±7,39%.

Es ergibt sich aus dieser Berechnung, die die Unterteilung in Verbal- und Handlungstests nicht berücksichtigt, eine deutlich größere Leistungsminderung der hirngeschädigten Kinder gegenüber den Kindern ohne pathologischen EEG-Befund; beim Vergleich der Kindergruppen I und II ist sie statistisch bedeutsam, beim Vergleich der Gruppen I und IV hält ihre Differenz trotz der geringeren Zahl der in Gruppe IV untersuchten Kinder bereits dem 2fachen mittleren Fehler stand. Daß eine Leistungsminderung von 8% auch bei der Kindergruppe I zu finden ist, darf unserer Ansicht nach darauf zurückgeführt werden, daß in ihr wahrscheinlich einige hirngeschädigte Kinder enthalten sind, denn wir verfügen nicht von allen über einen EEG-Befund; außerdem sollte berücksichtigt werden, daß das EEG Hirnschäden aufdecken kann, aber nicht muß.

Von denjenigen Kindern aus Gruppe I, deren Handlungs-IQ mehr als 5 unter dem Handlungs-IQ betrug, wiesen in 6 Fällen einer oder mehrere der 4 als bedeutsam herausgestellten Untertests weniger als 9 Wertpunkte auf; in 4 dieser Fälle besitzen wir kein EEG, in 2 wies das EEG eine erhebliche Dysrhythmie auf, konnte aber noch nicht als pathologisch gewertet werden. In den Tests der Kinder aus Gruppe II fanden wir den Handlungs-IQ 15mal höher als den Verbal-IQ, davon waren aber nur 3mal keine typischen Untertestergebnisse zu verzeichnen.

Aus allen unseren Beobachtungen können wir folgern, daß der HAWIK auf cerebrale Schädigungen sehr häufig hinzuweisen vermag. Wenn auch die intellektuellen Leistungen hirngeschädigter auffälliger Kinder, die sich im Gesamt-IQ ausdrücken, als durchaus gut bezeichnet werden können, so sollte eine Differenz zwischen dem Verbal- und dem Handlungs-IQ von mehr als 3 auch dann zur Aufmerksamkeit anregen, wenn der Handlungs-IQ über 100 beträgt. Weisen die einzelnen Untertests stärkere Wertpunktschwankungen auf, und zeigen dabei die Wertpunkte im rechnerischen Denken, im Bilderordnen, im Mosaiktest, im Figurenlegen oder in mehreren dieser Untertests schlechtere Leistungen als die übrigen Untertests an, so darf dies in sehr vielen Fällen auf eine cerebrale Schädigung bezogen werden. Die Angaben Wechslers, daß sich ebensolche Hinweise im Gemeinsamkeitenfinden und im Zahlensymboltest zeigen, konnten wir in unseren statistischen Berechnungen für Kinder nicht sichern. Nicht sichern konnten wir außerdem IQ- (bzw. EQ-)Differenzen mit dem Entwicklungstest von Bühler u. Hetzer und dem Intelligenztest von Kramer, der dem Binet-Simon-Test und dem Binet-Norden-Test recht ähnlich ist; dies entspricht den Untersuchungsergebnissen Wewetzers, Leuners u. a. Wenn bei diesen beiden Tests auch eine größere Untersuchungsreihe als wir sie hatten, die Möglichkeit

statistisch bedeutsamer Unterschiede erwarten läßt, so scheint uns dies für die klinische Differentialdiagnostik nicht besonders wesentlich, weil die Differenzierungsmöglichkeiten mit diesen Tests gegenüber dem Hamburg-Wechsler-Test doch recht gering erscheinen. Das heißt aber, daß wir für Kinder unter 6 Jahren in der klinischen Differentialdiagnostik zunächst noch auf die Hilfe von Intelligenztests verzichten müssen.

Zusammenfassende Betrachtungen über die vergleichenden klinischen Untersuchungen mit psychologischen Tests

In den nun abgeschlossenen 4 Mitteilungen über unsere vergleichenden Untersuchungen mit einigen psychologischen Tests verzichteten wir auf psychologische Erwägungen und versuchten durch statistische Berechnungen 2 Fragen zu klären, die sich uns in letzter Zeit besonders aufdrängten. Dabei handelte es sich 1. darum, ob es in der klinischen Diagnostik möglich ist, mit Hilfe eines oder mehrerer psychologischer Tests bei auffälligen, d. h. vom altersgemäßen Verhalten abweichenden Kindern cerebrale Schädigungen festzustellen, für die sich anamnestisch und klinisch keine Hinweise bieten. Der große Prozentsatz unserer auffälligen Kinder mit pathologischem EEG-Befund legte 2. die Frage nahe, ob nicht durch das EEG mehr Hirnschädigungen diagnostiziert werden als tatsächlich vorliegen, wenn doch ihre anamnestische und klinische Abgrenzung oft nicht möglich ist.

Die unterschiedlichen Zahlen der für jede unserer Mitteilungen untersuchten auffälligen Kinder — es waren zunächst 124, zuletzt 231 — erklären sich daraus, daß wir 1. die nach der 1. Mitteilung neu hinzugekommenen Kinder in unsere Untersuchungen einbezogen, und daß 2. nicht bei jedem der Kinder sämtliche Tests durchgeführt werden konnten, Alter, Ermüdungserscheinungen, diagnostische Fragen usw. setzten uns wiederholt Grenzen. Lediglich die Intelligenztests wendeten wir bei fast sämtlichen Kindern an. Dabei sahen wir, daß rund 60% unserer Kinder EEG-Befunde aufwiesen, die nicht mehr als physiologisch angesehen werden konnten.

Unsere Berechnungsergebnisse rechtfertigten die von uns vorgenommene Unterscheidung von Kindern ohne bzw. mit pathologischen EEG-Befunden: Für jeden der untersuchten Tests konnten wir statistisch bedeutsame Unterschiede zwischen beiden Kindergruppen sichern, obwohl wir zu der Gruppe der Kinder ohne pathologische EEG-Befunde diejenigen Kinder gruppierten, von denen uns keine Elektrencephalogramme vorlagen und unter denen wahrscheinlich einige hirngeschädigte gewesen sind. Da beide Gruppen groß genug waren, erwies sich diese Einschränkung jedoch als nicht wesentlich, sie läßt die Unterschiede eher deutlicher hervortreten. Wir glauben, damit unsere 2. Frage beantwortet zu haben. Unserer Ansicht nach erklärt sich der hohe Prozentsatz

cerebraler Schädigungen bei den von uns untersuchten auffälligen Kindern daraus, daß es sich bei ihnen um eine Auslese gehandelt hat, insofern als sich die Störungen eines großen Teils der uns zu eingehender heilpädagogischer Untersuchung zugewiesenen Kinder bereits bei längerer ambulanter Behandlung als therapieresistent erwiesen hatten.

Zu unserer 1. Frage, die die Aussagekraft psychologischer Tests hinsichtlich cerebraler Schädigungen betrifft, zeigte es sich, daß die differentialdiagnostischen Möglichkeiten der einzelnen Tests recht unterschiedlich waren. Keine signifikanten Unterschiede zwischen den Kindern ohne und denjenigen mit pathologischen EEG-Befunden konnten wir für den Mann-Zeichen-Test von ZILER errechnen; wenn wir ihn aber mit dem Draw a man-Test GOODENOUGHS kombinierten, erhöhte er die Aussagekraft des letzteren. Mit dem Ziler-Test werden Einzelheiten in den Mensch-Zeichnungen der Kinder gewertet, im Goodenough-Test wird großer Wert auf Proportionen und Linienführung gelegt; da hirngeschädigte Kinder schlechtere Proportionen und Unsicherheiten in der Linienführung darstellen, dagegen die Ausführung von Einzelheiten bevorzugen, ergibt die Differenz zwischen beiden Auswertungsergebnissen Hinweise auf das Vorliegen cerebraler Schädigungen. Wenig aussagekräftig war für uns der Baumtest von KOCH; obwohl wir bei ihm einige Unterschiede zwischen beiden Kindergruppen sichern konnten, stellte es sich heraus, daß er häufig und besonders bei jüngeren Kindern wenig ergiebig hinsichtlich unserer Fragestellung ist. Sehr eindrucksvolle Unterschiede zwischen unseren Kindern mit bzw. ohne pathologische Elektrencephalogramme ergaben sich beim Vergleich der Testergebnisse des Visual Motor Gestalt-Tests von BENDER, für den wir eine eigene Auswertungsmethode verwendeten. Unter den bisher aufgeführten Zeichentests nimmt der Bender-Test insofern eine Sonderstellung ein, als die individuellen Gestaltungsmöglichkeiten für die Kinder durch die Aufgabe, komplexe geometrische Figuren von Vorlagen abzuzeichnen, beschränkter sind, als bei der Zeichnung von Baum oder Mensch aus dem Gedächtnis. Der Bender-Test gestattet so einen besonders guten Einblick in die Möglichkeiten der Kinder, Figuren richtig zu erfassen und wiederzugeben.

Wie wir aus der Literatur anführen konnten, ist die Störung der visuell-motorischen Funktionen ein wesentliches Symptom bei hirngeschädigten Kindern und drückt sich in Zeichentests besonders gut aus. Da aber die gleichen Funktionen auch mit dem Mosaiktest geprüft werden, der im HAWIK enthalten ist, zogen wir auch diesen Test für unsere statistischen Berechnungen heran, obwohl Untersuchungen mit anderen Intelligenztests in der Literatur bisher keine statistisch bedeutsamen Unterschiede der allgemeinen intellektuellen Leistungsfähigkeit von cerebral gesunden und hirngeschädigten Kindern ergeben hatten. Ausnahmen darin bildeten die Untersuchungen an Kindern mit cerebralen Lähmungen

und verwandten Krankheitsbildern, die durchschnittlich niedrigere Intelligenzquotienten (IQ) als bei hirngesunden Kindern ermittelten (DENHOFF u. ROBINAULT u. a.). Unsere vergleichenden Berechnungen ergaben, daß die IQ der hirngeschädigten Kinder mit altersdurchschnittlichen Intelligenzleistungen doch allgemein etwas niedriger waren, als diejenigen der Kinder ohne krankhafte EEG-Befunde. Diese Unterschiede erklärten sich aber nicht nur aus ihren schlechteren Leistungen im Mosaiktest, sondern aus ihren allgemein schlechteren Testergebnissen in sämtlichen 10 Untertests, wobei einzelne Untertests allerdings bevorzugt schlechter ausfielen. Die Mehrzahl dieser Untertests ist im Handlungsteil des HAWIK enthalten, der uns gegenüber dem Verbalteil durchschnittlich signifikant schlechtere Leistungen hirngeschädigter Kinder zeigte. Spezielle Berechnungen ergaben eine statistisch bedeutsame Leistungsminderung unserer hirngeschädigten Kinder in den stärker betroffenen Untertests gegenüber den weniger betroffenen von durchschnittlich 8%, gemessen an den Leistungsminderungen der Kinder ohne pathologische EEG-Befunde, unter denen ja wahrscheinlich auch einige hirngeschädigte waren. Bei 3 von 54 hirngeschädigten Kindern, also in 5,6%, fanden wir im HAWIK und HAWIE keinen der als typisch herausgestellten Hinweise auf cerebrale Schädigungen, bei ihnen wiesen jedoch ein oder mehrere Zeichentests auf die Schädigungen hin.

Es ist nach unseren Beobachtungen also möglich, mit Hilfe psychologischer Tests bei auffälligen Kindern unbekannte und klinisch symptomlose Hirnschädigungen zu erkennen. Die Anwendung irgendeines der von uns untersuchten Tests allein genügt jedoch nicht in der klinischen Diagnostik; hervorragend bewährte sich uns die kombinierte Anwendung von Goodenough- und Ziler-Test, Bender-Test und Hamburg-Wechsler-Intelligenztest. Hier müssen wir aber auf eine wesentliche Einschränkung hinweisen, die diese differentialdiagnostischen Möglichkeiten bei Kindern unter 6 Jahren ausschließt: Der HAWIK erlaubt bisher nur die Untersuchung der über 6jährigen Kinder, die erwähnten Zeichentests haben uns unterhalb dieser Altersklasse keine wesentlichen Unterschiede in unseren Vergleichsgruppen erkennen lassen. Eine Möglichkeit, auch für jüngere hirngeschädigte Kinder diagnostische Hinweise aus psychologischen Tests zu gewinnen, hat sich uns jedoch bei unseren Untersuchungen mit dem Welttest von BÜHLER geboten. Bei ihm konnten wir herausstellen, daß gerade die jüngeren cerebral geschädigten Kinder überwiegend häufiger als gleichaltrige Vergleichskinder sog. leere Welten darstellen, aber auch chaotische oder schematisch geordnete Welten trafen wir bei ihnen häufiger an. Leider vermag jedoch auch der Welttest allein nicht immer eine Hirnschädigung aufzudecken.

Es lag uns bei unseren Untersuchungen nicht daran, das EEG durch psychologische Tests zu ersetzen, sondern sie sollten die Wichtigkeit der

genauen klinischen Diagnostik bei jedem vom altersgemäßen Verhalten abweichenden Kind betonen, sobald sich aus einem psychologischen Test ein Zweifel an der Psychogenese seines Verhaltens ergibt. Diejenigen Testergebnisse, die einen Zweifel aufkommen lassen sollten, stellten wir durch statistische Vergleiche heraus.

Literatur

Bender, L.: A Visual Motor Gestalt Test and Its Clinical Use. Amer. Orthopsychiat. Ass. No. 3. New York 1938.

Binet, A., u. Th. Simon: Zit. von E. Stern u. L. Gayral.

Bobertag, O.: Zit. von L. Gayral.

Bühler, Ch.: Der Welttest. In E. Stern: Die Tests in der klinischen Psychologie. Bd. I. S. 698. Zürich: Rascher 1954.

— u. H. Hetzer: Kleinkindertests. Entwicklungstests vom 1.—6. Lebensjahr. Barth: Leipzig 1932.

Claparède, E.: Zit. von E. Stern.

Denhoff, E., and I. Robinault: Cerebral Palsy and Related Disorders. A Developmental Approach to Dysfunction. New York-Toronto-London: McGraw-Hill Book Comp. 1960.

Frazeur, H., u. P. Hookley: Zit. von K.-H. Wewetzer.

Gayral, L.: Geschichtlicher Überblick über die Entwicklung der Testmethoden. In E. Stern: Die Tests in der klinischen Psychologie. Bd. I, S. 55. Zürich: Rascher 1954.

Gött, H.: Z. Kinderheilk. **84**, 308 (1960).

Goodenough, F. L.: Measurement of Intelligence by Drawings. Chicago-New York: World Book Comp. 1926.

Hardesty, A., u. H. Lauber: Deutsche Bearbeitung von D. Wechsler: Die Messung der Intelligenz Erwachsener. Bern: Huber 1956.

Hardesty, F. P., u. H. J. Priester: Handbuch für den Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Kinder. Bern-Stuttgart: Huber 1956.

Hetzer, H.: Entwicklungstestverfahren. Lindau: Piorkowski 1950.

Hofstätter, P. R.: Intelligenz. In P. R. Hofstätter: Psychologie. Frankfurt a. M.: Fischer 1957.

Johansson, E., u. W. Zierl: Z. Kinderheilk. **82**, 119 (1959).

Koch, K.: Der Baumtest. Der Baumzeichenversuch als psychodiagnostisches Hilfsmittel. 2. Aufl. Bern-Stuttgart: Huber 1954.

Kramer, J.: Kurze Anleitung zum Intelligenztest. Solothurn: St. Antonius-Verlag 1956.

Leuner, H.: Z. Kinderpsychiat. **21**, 141 (1954).

Martini, P.: Methodenlehre der therapeutisch-klinischen Forschung. 3. Aufl. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1953.

Meili, R.: Psychologische Diagnostik. Bern: Huber 1951.

Miles, C. C., u. W. R. Miles: Zit. von P. R. Hofstätter.

Rausch de Traubenberg, N.: Nicht-verbale (stumme) Tests. In E. Stern: Die Tests in der klinischen Psychologie. Bd. I, S. 99. Zürich: Rascher 1954.

Stern, E.: Die Tests in der klinischen Psychologie. Bd. I, 1. Halbbd. Zürich: Rascher 1954.

— Intelligenzprüfungen nach Binet-Simon und verwandte Methoden. In E. Stern: Die Tests in der klinischen Psychologie. Bd. I, S. 69.

Stern, W.: Zit. von E. Stern.

Spearman, Ch.: Zit. von L. Gayral.
Wechsler, D.: Die Messung der Intelligenz Erwachsener. Bern-Stuttgart: Huber 1956.
Weider, A.: Methoden zur Intelligenzprüfung nach Wechsler. In E. Stern: Die Tests in der klinischen Psychologie. Bd. I, S. 166. Zürich: Rascher 1954.
Wewetzer, K.-H.: Das hirngeschädigte Kind. Psychologie und Diagnostik. Eine experimentelle Untersuchung. Stuttgart: Thieme 1959.
Ziler, H.: Der Mann-Zeichen-Test in detail-statistischer Auswertung. Münster: Aschendorffsche Verlagsbuchhandlung 1958.

Dr. Hildburg Schlange, Göttingen, Kirchweg 38,
Universitäts-Kinderklinik

Zeitschrift für Kinderheilkunde 85, 197—209 (1961)

Aus dem Kinderkrankenhaus Hochallee (Leitender Arzt: Dr. H. Boehncke) und der Universitäts-Kinderklinik Hamburg (Direktor: Prof. Dr. K. H. Schäfer)

Ullrich-Turner-Syndrom bei zwei Schwestern

Von

H. Boehncke und W. Lenz

Mit 4 Textabbildungen

(Eingegangen am 28. November 1960)

Untersuchungen des Chromosomensatzes beim Ullrich-Turner-Syndrom haben die abnorme Zahl 45 ergeben. Es ist nur ein einziges X-Chromosom vorhanden, das zweite Geschlechtschromosom fehlt [6, 7, 10, 15, 36]. Anomalien der Chromosomenzahl können auf verschiedene Weise zustande kommen:

1. Durch eine Störung der Reifungsteilung (Non-disjunction) können Ei- oder Samenzellen mit einem Chromosom zuviel oder zuwenig entstehen. Diese führen zu sporadischen Fällen von Anomalien der Chromosomenzahl, oder bei späterer Teilung der Zygote zu konkordanten Fällen bei eineiigen Zwillingen.

2. Eine Translokation von Chromosomenabschnitten kann zu familiärem Auftreten von Anomalien der Chromosomenzahl führen, wie beim familiären Mongolismus nachgewiesen wurde ([4, 36], näheres s. unten).

3. Wenn Individuen mit abnormer Chromosomenzahl Nachkommen haben, wie es beim Mongolismus im Gegensatz zum Ullrich-Turner-Syndrom möglich ist, so können sie das überzählige Chromosom an einen Teil ihrer Kinder weitergeben (sekundäre Non-disjunction).

Die hier mitgeteilte Beobachtung von zwei Schwestern mit chromatinnegativem Ullrich-Turner-Syndrom — die erste dieser Art — zeigt, daß auch bei dieser Erkrankung die unter 2 angeführte Möglichkeit familiären Auftretens in Betracht kommt.

Fall 1. Das 9 Monate alte Kind A. K. V. wurde am 2. 3. 1960 in das Kinderkrankenhaus Hochallee eingewiesen wegen *Anorexie*, die dazu geführt hatte, daß das Gewicht des Kindes seit 2 Monaten um 7000 g schwankte. Die Mutter war durch die Appetitlosigkeit und die ungenügende Entwicklung des Kindes ganz besonders beunruhigt, weil sie bereits ein Kind im Alter von 4½ Jahren verloren hatte, mit welchem dieses gewisse Ähnlichkeiten aufwies.

Familienanamnese: Ein Vetter des Vaters ist an Leukämie gestorben. Der Vater hat aus 1. Ehe 2 gesunde Kinder. Die Patientin stammt aus seiner 2. Ehe und ist das 3. Kind seiner 2. Frau (s. Abb. 2, Stammbaum). Das 1. Kind aus der 2. Ehe starb im Alter von 4½ Jahren.

Vorgeschichte des Kindes: Schwangerschaft ohne Störungen. Geburt 3 Wochen zu früh. Geburtsgewicht 2650 g, Länge 46 cm. Ernährung mit Humanamilch, dann Pelargon, später 3 Breimahlzeiten. Das Kind hat anfangs ziemlich viel gespuckt, später ohne Appetit und nur wenig gegessen ohne zu spucken. Im Alter von 3—4 Monaten und noch einmal im Alter von 5 Monaten schrie das Kind am Tage auffallend schrill. Nachts war es ruhig. Die Mutter fand, „daß bei dem Kind alles so verhalten sei". Es reagiere nicht richtig auf die Mutter, „es sei kein Partner". Ein gleichaltriges Nachbarkind sei viel weiter entwickelt. Ihr 1. Kind habe bei der Geburt einen Schaden erlitten, außerdem ein Flügelfell am Hals gehabt, es habe nie sprechen gelernt und sei im Alter von 4½ Jahren gestorben. Die Hände beider Kinder ähnelten sich sehr, und daher befürchte die Mutter, daß auch dieses 3. Kind „nicht normal sei".

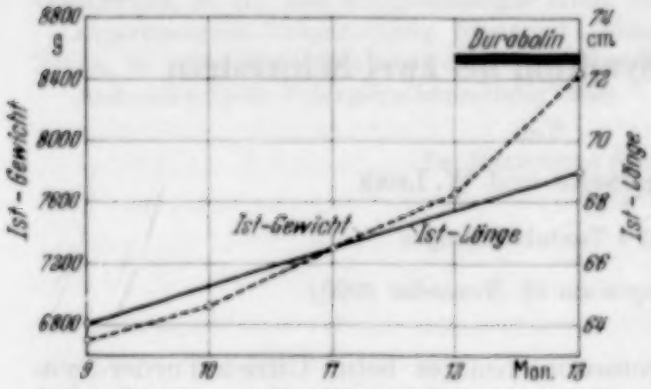


Abb. 1. Längen- und Gewichtsentwicklung von Fall 1

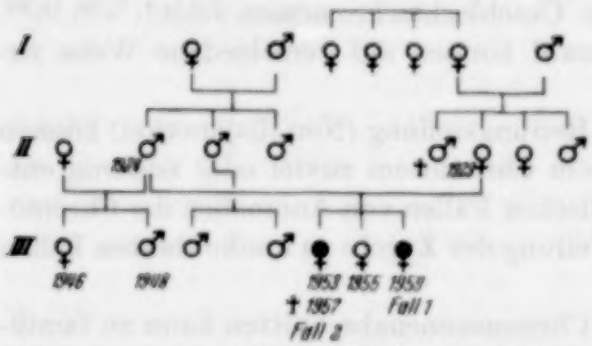


Abb. 2. Stammbaum der Familie. I_1 mit 49 Jahren im Konzentrationslager umgekommen; I_2 seit 1945 vermißt; II_2 182 cm groß; II_4 verunglückt; II_5 158 cm groß, Menarche mit 12 Jahren. Menstruation 28/4 Tage. Keine spontanen oder artefiziellen Aborte; III_4 erste Zähne mit 7—8 Monaten, Geburtsgewicht 3050 g, normale Fruchtwassermenge. Mit 2 Jahren nur etwa 2 cm kleiner als die damals 4jährige ältere Schwester

Aufnahmebefund: Das 9 Monate alte Kind wiegt 6940 g und ist mit 64 cm um 6 cm zu klein. Allerdings ist das niedrige Geburtsgewicht zu berücksichtigen. Der Kopfumfang beträgt 45 cm. Der Haaransatz reicht tief in den Nacken, und der Haarstrich an der Haargrenze verläuft quer (s. Abb. 4). Fontanelle 2 : 3 cm. Auffallend enge Gehörgänge. Beiderseits Epikanthus. Tiefe Nasenwurzel, tiefstehende Ohren. Hypotonie der Muskulatur. Überstreckbarkeit der Gelenke. Perlschnurfinger. Brustkorb symmetrisch, angedeutete Trichterbrust. Hypoplastische Mamillen, die etwas weit auseinander stehen. Auffallend kurze Zehennägel. Starke Behaarung über dem Steißbein.

Beeindruckt von der Krankengeschichte des 1. Kindes, von den Angaben der Mutter über die Entwicklung dieses Kindes und von den Beobachtungen der einweisenden Kinderärztin kamen wir zu dem Schluß, daß vielleicht ein Zusammenhang mit der Erkrankung des 1. Kindes bestände. Aus diesem Grunde wurden 500 Leukocyten gemustert, dabei waren keine Kernanhänge (drumsticks) zu finden. Dieser Befund wurde von Wiedemann bestätigt. Auch die Mundschleimhautzellen waren chromatinnegativ. Da ein *Turner-Syndrom* sehr wahrscheinlich erschien, wurde eine i. v. Pyelographie vorgenommen. Dabei ergab sich: „Ausreichende Anschoppung beider Nieren. Der linke Nierenschatten zeigt eine Konvergenz der Nierenachse nach caudal. Rechts ist die Lage der Niere nicht einwandfrei zu beurteilen. Es besteht beidseitig eine Rotation der Kelchhälse und Kelchenden nach hinten,

teilweise sogar nach medial. Etwas plumpe Kelchenden beiderseits, besonders rechts. Lineare Nierenbecken. Beide Ureteren verlaufen nach medial und bogenförmig. Nierenlage, Richtung der Kelche und Ureterenverlauf sprechen für *Hufeisenniere*"*. Sonst waren außer einer etwas kurzen Ulna keine auffallenden Röntgenbefunde zu erheben. Die Entwicklung des Handskelets war altersgemäß.

Als das Kind 1 Jahr alt geworden war, wog es noch immer nur 7640 g. Wir gaben jetzt Durabolin i. m., 10 mg 2mal wöchentlich. Nach einem Monat konnten wir eine Gewichtszunahme von 900 g konstatieren. Die Länge hatte nicht entsprechend zugenommen (s. Abb. 1).

Das seelisch-geistige Verhalten des Kindes entsprach den Angaben der Mutter. Im Alter von 13 Monaten wurde eine Untersuchung nach Bühler-Hetzer durchgeführt, und zwar in der dem Kind inzwischen vertraut gewordenen Umgebung. Die Schwester, die das Kind am besten kannte, bot ihm die Aufgaben dar. In der Testreihe seines Alters löste das Kind nur eine Aufgabe, in der Testreihe vom 11. und 12. Monat 8, in derjenigen vom 9. und 10. Monat 7. Der Entwicklungsquotient betrug 0,86. Das Kind löste die Aufgaben gut, die mit Bewegungen und Körperbeherrschung zusammenhängen, besaß aber noch kein Verhältnis zu Gegenständen und Material. Es war nicht möglich, beim Testen das Kind etwas neues erlernen zu lassen, es war nicht in der Lage, selbst Zusammenhänge herzustellen, und vor allem mußte man feststellen, daß der Kontakt mit der Umwelt nicht altersgemäß war. In dieser Hinsicht befand sich das 13 Monate alte Kind auf der Stufe eines 9 Monate alten Kindes. Wir haben den Eindruck, daß unsere Befunde denjenigen ähneln, die Wallis u. a. von älteren Kindern mit Turner-Syndrom berichtet haben.

Zusammenfassung von Fall 1. Bei einem zunächst lediglich etwas dystroph und retardiert wirkenden Kind wurden die folgenden Befunde zusammengetragen:

Epikanthus,
auffallend tiefer Haaransatz im Nacken,
auseinanderstehende, hypoplastische Mamillen,
Minderwuchs,
Retardierung der geistig-seelischen Entwicklung bei nicht wesentlich herabgesetzter Intelligenz,
Hufeisenniere[1],
Fehlen „weiblicher" Kernanhänge trotz äußerlich weiblichen Genitales.

Diagnose: chromatinnegatives Ullrich-Turner-Syndrom.

Unter diesen Umständen war es wichtig, sich zu vergewissern, welche Befunde die in der Universitäts-Kinderklinik Hamburg stationär beobachtete Schwester des Kindes aufgewiesen hatte. Außerdem konnten wir auf die Krankengeschichte der Universitäts-Kinderklinik Bonn zurückgreifen, in der das Kind im Neugeborenenalter beobachtet worden war.

* Hufeisenniere ist beim Ullrich-Turner-Syndrom unseres Wissens in 15 Fällen beschrieben worden.

Fall 2. (Schwester von Fall 1). Die Schwangerschaft verlief ohne Beschwerden und Komplikationen, insbesondere ohne fieberhafte Krankheiten oder Blutungen. 3 Wochen vor dem errechneten Termin wurde das Mädchen mit einem Gewicht

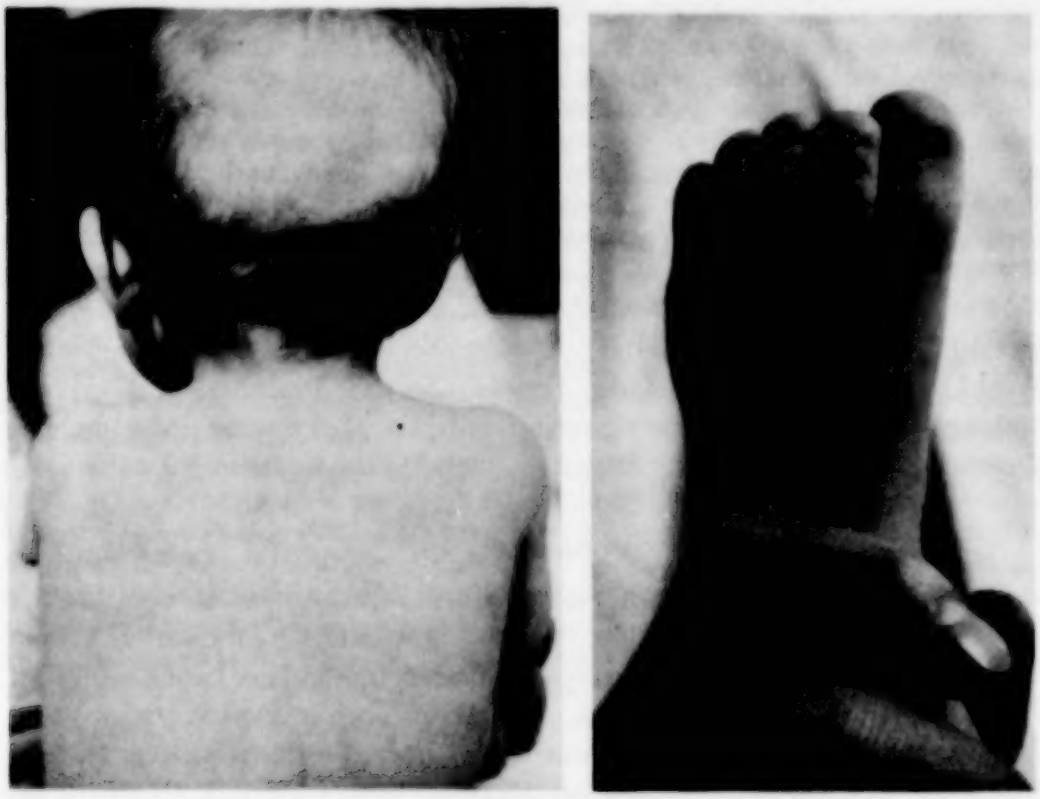
a

b

Abb. 3 a u. b. Fall 2 im Alter von 4 Tagen (Diese Abbildung verdanken wir dem freundlichen Entgegenkommen von Herrn Weyers)

von 2540 g und einer Länge von 52 cm geboren. Wegen Lebensschwäche, blasser Asphyxie und Mißbildungen wurde es in die Universitäts-Kinderklinik Bonn gebracht. Der klinische Verdacht auf eine cerebrale Blutung konnte durch die Lumbalpunktion bestätigt werden, welche xanthochromen, erythrocytenhaltigen Liquor ergab. An dem Kind fielen die breite Nasenwurzel, ein beiderseitiger Epikanthus,

vom Hinterhaupt bis zur Mitte der Schulter ziehende schlaffe Hautfalten, eine bis zum 1. Brustwirbel reichende Nackenhaargrenze, ein unterentwickelter Unterkiefer und nach distal zunehmend ödematös geschwollene Extremitäten mit hochgradigen Polstern an Hand- und Fußrücken auf. Die 4. Zehe war beiderseits größer als die 3. und überragte die Nachbarzehen. Die Fingernägel waren klein und dystrophisch. An der Brustwirbelsäule fand sich eine nicht ausgleichbare Kyphose. Die Füße



a b

Abb. 4 a u. b. Fall 1 im Alter von 9 Monaten

nahmen Klumpfußstellung ein, links stärker als rechts. Zwischen Steiß- und Kreuzbein fand sich eine Hauteinziehung. Der Gaumen war hoch und schmal. Die Arme zeigten Cubitus valgus-Stellung. Im Augenhintergrund waren ausgedehnte streifige Blutungen, vor allem um die Papille und den hinteren Pol, zu erkennen. Es wurde eine hämorrhagische Retinitis diagnostiziert (Universitäts-Augenklinik Bonn). Die Gewichtszunahme war nur sehr ungenügend:

mit 1 Monat	2450 g,	mit 3 Monaten	3180 g,
mit 2 Monaten	2800 g,	mit 3 Monaten, 22 Tagen	3570 g.

Mit 3 Monaten waren die Ödeme noch ziemlich unverändert vorhanden. Die klinische Diagnose lautete: Status Bonnevie-Ullrich, Hirnblutung. Eine ambulante Nachuntersuchung im Alter von 1 $^{11}/_{12}$ Jahren bestätigte die Diagnose. Das Kind machte noch keine Sprechversuche und war noch nicht bettrein. Zusätzlich fiel die Kleinheit der Brustwarzen auf.

Im Alter von 4 $^{1}/_{12}$ Jahren wurde das Kind in die Universitäts-Kinderklinik Hamburg aufgenommen. Damals wurde angegeben, daß es mit 11 Monaten die ersten Zähne bekommen und zur gleichen Zeit frei gesessen habe. Stehen konnte es mit 18 Monaten, laufen mit 21 Monaten. Es sprach noch nicht. In der Zwischenzeit hatte

es eine Otitis media und eine Bronchitis durchgemacht. Der Untersuchungsbefund deckte sich weitgehend mit dem früheren. Zusätzlich wurden vermerkt: eine angedeutete Trichterbrust, tiefsitzende Ohren, an der Nackenhaargrenze nach oben innen gerichteter Haarstrich, überstreckbare Finger und Fußgelenke, hypoplastische kleine Labien, schildförmiger Thorax. Die Ödeme an den Fußrücken waren beiderseits noch erkennbar, sie sollen aber nach Angabe der Mutter nach dem 6. Monat deutlich geringer geworden sein. Auffallend war die relativ tiefe Stimme des Kindes. Der Gaumen war verhältnismäßig breit, dabei tief ausgehöhlt. Man konnte keinen Kontakt mit dem Kind bekommen. Es war motorisch unruhig, gab nur unartikulierte, grunzende Laute von sich, griff aber nach Spielzeug.

Das Kind war 90 cm groß (normal für das Lebensalter 101 cm) und 12,0 kg schwer (normal für die Größe 13,0 kg). Im Röntgenbild wurde eine Blockbildung des 1. und 2. Halswirbels gesehen. In einem Mundschleimhautabstrich fanden wir unter 50 Zellen keine einzige mit Geschlechtschromatin. Im Blutbild war an 500 segmentkernigen Leukocyten kein „drumstick" nachweisbar. Der Leukocytenbefund wurde von Wiedemann bestätigt.

Zusammenfassung von Fall 2. Die Kombination von niedrigem Geburtsgewicht, Pterygium colli, Blockwirbelbildung, Nagelhypoplasien, lymphangiektatischen Ödemen, Hypoplasie der Mamillen und zurückweichendem Kinn mit chromatinnegativen Zellkernen läßt an der *Diagnose* eines klassischen *Ullrich-Turner-Syndroms* keinen Zweifel.

Diskussion

Das typische Ullrich-Turner-Syndrom ist unseres Wissens bisher nie mehrfach bei Geschwistern beobachtet worden, wenn man von dem konkordanten eineiigen Zwillingspaar absieht, das Turner beobachtet hat. Zwar liegen Beobachtungen von familiärem Vorkommen von Gonadendysgenesie und von anderen Anomalien vor, die dem Ullrich-Turner-Syndrom ähnlich sind. Dabei wurde aber entweder das Geschlechtschromatin nicht bestimmt, oder es wurde positiv gefunden, oder die klinischen Merkmale lassen eine sichere Zuordnung zum Ullrich-Turner-Syndrom nicht zu. Die Berichte von familiären Anomalien, welche gewisse Ähnlichkeit mit dem Ullrich-Turner-Syndrom zeigen, werden im Folgenden zusammengestellt.

1. Alslev u. Reinwein: 16jähriges Mädchen mit Ovarialaplasie. Der 13jährige, 154 cm große Bruder hatte einen etwas kurzen Hals, einen kleinen Penis und Kryptorchismus rechts. In derselben Arbeit werden 2 Brüder beschrieben, von denen der eine 162 cm groß war, Pterygium colli und Kryptorchismus, der andere, 161 cm große, ein angedeutetes, auf den Abbildungen nicht erkennbares Pterygium colli und einseitigen Kryptorchismus hatte.

2. Bassöe: 139 cm große Patientin mit Cubitus valgus, Ovarialdysgenesie mit einzelnen atretischen Follikeln, unterentwickelte Brüste, chromatinpositiv. Der Bruder ist 158 cm groß, hat kleine, weitgehend hyalinisierte Hoden, chromatinnegativ.

3. Elliott, Sandler u. Rabinowitz: 3 Schwestern mit primärer Amenorrhoe, Infantilismus, Gonadenrudimenten ohne Keimzellen, normaler Körperhöhe (165 — 169 cm), Osteoporose, chromatinpositive Zellkerne.

4. Frawley: Pterygium colli zwischen Akromion und Mastoid, fliehendes Kinn, tiefer Haaransatz bei 2 Schwestern, von denen die eine auch Pterygienbildung der Axillae und rudimentäre Halsrippen hatte. Bei den Schwestern fehlten 2 Halswirbel.

5. Granrud: 12jähriges Mädchen mit Pterygium colli, Cubitus valgus, Hypoplasie der Mamillen, Osteoporose und Minderwuchs (130 cm). Tante des Vaters: Amenorrhoe, keine Brustentwicklung, kein Pterygium, kein Cubitus valgus, Körperhöhe 156 cm. Urgroßtante: Amenorrhoe, keine Brustentwicklung, geringe Körperhöhe (nicht untersucht).

6. Hamne: 14jähriges Mädchen, 130 cm groß, Pterygium, Isthmusstenose der Aorta. Mütterliche Großmutter kurzer Hals mit Halsfalten, ebenso ein Bruder; väterliche Großmutter des Vaters war kleinwüchsig und hatte gleichartige Halsfalten.

7. Kaijser: Fall 1. Körperhöhe 132 cm, primäre Amenorrhoe, geringe Brustentwicklung nach dem 30. Lebensjahr, Ovarien nicht palpabel, Blutdruck 200/100 mm Hg. Intelligenzalter 8—9 Jahre bei Lebensalter von 43 Jahren. Normale 17-Ketosteroidausscheidung. Gonadotropinausscheidung erhöht.

Fall 2 (Schwester von Fall 1). Körperhöhe 136 cm, primäre Amenorrhoe, Ovarien nicht palpabel. Blutdruck 150/100 mm Hg. Leichte Osteoporose der Wirbelsäule und der Knochen der Hände und Füße. 17-Ketosteroidausscheidung normal, Gonadotropin normal. Blutausstrich: chromatinnegativ.

Fall 3 (Tochter einer normalen Schwester von Fall 1 und 2). Mit 15 Jahren Körperhöhe 126 cm, Gewicht 30,2 kg. Deutlicher Cubitus valgus. Kurzer Hals mit geringer Flugfellbildung. Keine Brustentwicklung, Amenorrhoe, Brustwarzen sehr klein und teilweise eingesunken. Ovarien nicht palpabel. Blutdruck 150/115 mm Hg. Geringe Osteoporose. Intelligenzquotient 62. Laparotomie: an Stelle der Ovarien weiße Stränge von etwa 2 cm Länge und wenigen Millimeter Dicke, die histologisch nur fibromatöses Bindegewebe enthielten, aber keine Primärfollikel. Gonadotropinausscheidung: über 80 ME/l. Blutbild: chromatinnegativ. (Die Chromatinbefunde von Fall 2 und 3 verdanken wir einer persönlichen Mitteilung von Kaijser).

8. Klotz, Chimenes u. Mauvais: 19jährige Patientin mit primärer Amenorrhoe, Körperhöhe 164 cm. Infantilismus, Aplasie der kleinen Labien, Hautbiopsie: 7% der Zellkerne mit Chromatin, „genetisch männlich" (?). Ausgeprägter Schwachsinn. Gonadotropin 5—25 ME. Kleine, weiße, glatte Ovarien, kleiner Uterus. In den Ovarien zahlreiche Primordialfollikel und atretische Follikel, keine Spur von Gelbkörpern. Rinde aus dichtem Bindegewebe. 6jährige Schwester ebenfalls „genetisch männlich" nach der Hautbiopsie.

9. Klotz, Merger u. Avril: 2 primär amenorrhoische Schwestern, 26 und 23 Jahre alt, von 146 und 145 cm Körperhöhe, beide mit deutlichem Cubitus valgus, aber ohne sonstige Mißbildungen. Der Thorax der Schwestern war schmaler, als er gewöhnlich beim Turner-Syndrom ist. Die Mutter war 150 cm groß, der Vater 156 cm. Die Schwestern hatten chromatinpositive Zellkerne der Haut.

10. Lamy, Frézal u. Thiriez: 20jähriges Mädchen von mittlerer Körperhöhe, menstruiert, Pterygium colli, deformierte Ohren, normale Brustentwicklung. Bruder lymphangiektatische Ödeme, 168 cm groß.

11. Larizza, Chirico u. Sentini: 2 Schwestern von 44 und 34 Jahren aus einer Onkel-Nichte-Ehe. Körperhöhe 164 und 161 cm, beide amenorrhoisch. Ovarien nicht palpabel (nur bei der einen untersucht), infantile Mammae. FSH 60 bzw. 80 ME pro 24 Std.

12. Lenz (unveröffentlicht): 50jährige Frau, 163 cm groß, primäre Amenorrhoe, keine Brustentwicklung, kinderlos verheiratet. Chromatinpositive Leukocyten. Schwester ebenfalls primär amenorrhoisch, ohne Brustentwicklung. Eltern Vetter und Kusine.

13. Lovel: 15jähriges Mädchen, 103 cm groß, Epikanthus, leichte Flügelfellbildung, Cubitus valgus, Trichterbrust, keine Pubertätszeichen, Gonadotropin weniger als 5 ME/24 Std. Schwester mit 11 Jahren 129 cm groß. Mutter: fragliches Pterygium colli.

14. Lundström: offenbar dieselben Fälle wie Kaijser.

15. Natoli u. Pedrini: 16jähriges Mädchen von 136 cm Körperhöhe, primäre Amenorrhoe, Ovarien nicht palpabel, aber beginnende Entwicklung der Areolae mammarum, FSH über 75 ME/24 Std. Zwillingsschwester (nach Abbildungen vermutlich eineiige) 132 cm groß, sonstige Befunde und Anamnese identisch.

16. Perrault, Klotz u. Housset: 2 Schwestern von 141 und 151 cm Körperhöhe, 24 bzw. 16 Jahre alt, aus einer Vetternehe stammend. Ovarien weder palpabel noch bei der Laparoskopie erkennbar. FSH-Ausscheidung 300 ME bzw. 200 ME. Beide Schwestern sind taubstumm.

17. Reiner u. Grnja: 15jähriges, 128 cm großes Mädchen mit Cubitus valgus, leichter Osteoporose, Intelligenzquotient 72, laparoskopisch kleine, weiße Eierstöcke, FSH 52 ME. 12jähriger Bruder von 125 cm Körperhöhe, Cubitus valgus (nach Abbildung fraglich), erbsengroße Testikel.

18. Russel u. Swyer: 14jähriges, 133 cm großes Mädchen mit geringem Pterygium colli, weit abstehenden Hohlwarzen, schildförmigem Thorax, Trichterbrust, Cubitus valgus, geringer Clitorishypertrophie. Blutdruck 150/105 mm Hg. FSH 160 ME/24 Std. Bei der Laparotomie finden sich runde, fibröse Stränge an Stelle der Ovarien, die histologisch „Rete ovarii" und „Hiluszellen", aber keine Follikel enthalten. 2 väterliche Tanten der Patientin sind noch kleiner als diese, eine davon ist 131 cm groß und hat ein Pterygium colli.

19. Schermann u. Renzo: 2 Schwestern mit primärer Amenorrhoe, geringer Körperhöhe und vermehrter FSH-Ausscheidung. Ein Bruder mit „hypophysärem Zwergwuchs und Akromikrie".

20. Schönenberg, Hollstein u. Kosenow: Normale Körperhöhe. Primäre Amenorrhoe, angedeuteter Cubitus valgus, infantile Mammae, keine Sekundärbehaarung. Keine Ovarien tastbar. 330 ME FSH/l Urin. Leukocyten und Mundschleimhaut chromatinnegativ. Schwester von normaler Körperhöhe. Mit 30 Jahren angedeutete Mammaeentwicklung. Fehlende Sekundärbehaarung. Primäre Amenorrhoe. 55 ME FSH/l Urin (leicht vermehrt). Ovarien nicht palpabel. Chromatinpositive Zellkerne.

21. Solis u. Schwartz: Zwillingsschwester mit Ovarialaplasie, Bruder mit Hodenatrophie.

22. Turner: Eineiige Zwillingsschwestern von 15 Jahren, 130 und 131 cm groß, Infantilismus, Ovarien nicht palpabel, Uterus rudimentär, FSH über 100 ME/24 Std, Osteoporose, chromatinnegative Zellkerne.

23. Vague, Miller, Codaccioni u. Favier: 20jähriges Mädchen von 127 cm Körperhöhe, fehlende Brustentwicklung, FSH-Ausscheidung von 50 ME. Bei der Laparotomie fand man an Stelle der Ovarien 5 cm lange Stränge, die bindegewebiges Stroma ohne Keimzellen enthielten. Chromatinpositiv.

15jährige Schwester der Patientin ist 130 cm groß, hat keine Zeichen der Pubertätsentwicklung. FSH unter 5 ME. Bei der Laparotomie fanden sich sehr kleine Ovarien mit infantilem Stroma und verminderter Zahl von Primärfollikeln. Chromatinpositive Zellkerne.

24. Vague, Témime-Morhange u. Favier: 26jährige Frau von 150 cm Körperhöhe, infantile Mammae, normale Sekundärbehaarung, Clitorishypertrophie, Oxycephalie. Im Vaginalabstrich keine Östrogenwirkung zu erkennen. Laparoskopisch keine Ovarien sichtbar. FSH 200 ME (erhöht). Bei der 20jährigen Schwester bestand ebenfalls eine primäre Amenorrhoe, infantile Mammaeentwicklung, aber normal

große Clitoris und Körperhöhe von 162 cm. Oxycephalie noch ausgeprägter als bei der Schwester. Beide Schwestern hatten chromatinpositive Zellkerne in der Epidermis.

25. ZUNIN: 14jähriges, 131 cm großes Mädchen mit Pterygium colli. Eltern Vetter und Kusine. Eine Tante ist zwergwüchsig und hat nie menstruiert. Leukocyten chromatinpositiv (SANSONE u. TOMASSETTI LEVI).

Bisher ist das Vorkommen einer Gonadendysgenesie bei Geschwistern nur bei chromatinpositiven Fällen[5, 18, 38], oder bei Fällen, in denen das Geschlechtschromatin nicht untersucht wurde, und die sonst nicht ganz typisch sind[21, 23, 27, 29, 32], beobachtet worden. Auch bei den Berichten mit Sekundärfällen in der weiteren Familie ist nur ein einziges Mal[16] bei Tante und Nichte ein negativer Chromatinbefund erhoben worden. In einer Arbeit[17] wird über 2 chromatinnegative Schwestern berichtet, von denen die eine primär amenorrhoisch und infantil war, jedoch eine normale Körperhöhe von 164 cm und kleine Ovarien mit Primordialfollikeln hatte. Die normale Körperhöhe und das Vorliegen von Follikeln lassen hier ein Ullrich-Turner-Syndrom ausschließen. Um ein typisches Turner-Syndrom handelt es sich dagegen bei dem eineiigen Zwillingspaar. Die Zwillingsschwestern stimmten in allen pathologischen und normalen Körpermerkmalen überein, einschließlich ihrer mit 19 Antiseren geprüften Blutgruppen (TURNER; persönliche Mitteilung).

Familiäres Vorkommen des typischen Ullrich-Turner-Syndroms mit Gonadendysgenesie bei Geschwistern kann die *folgenden Ursachen* haben:

1. Zufälliges Zusammentreffen,
2. genetische Disposition zur Non-disjunction,
3. Translokalisation des väterlichen Y-Chromosoms auf ein Autosom.

Wir diskutieren die einzelnen Punkte:

1. Die Häufigkeit des Ullrich-Turner-Syndroms liegt schätzungsweise bei 1:5000. Demnach würde die Wahrscheinlichkeit, daß man unter 3 Schwestern 2 mit dem Turner-Syndrom findet, etwa 1:8000000 betragen ($3 \times 4999/5000 \times 1/5000 \times 1/5000$). Die vorliegende Beobachtung ist bisher die einzige. Es ist denkbar, daß sie durch zufälliges Zusammentreffen zu erklären ist. Ein bestimmteres Urteil ist nicht möglich, da von einer einzigen Beobachtung aus die Häufigkeit des familiären Vorkommens nicht bestimmt werden kann. Unter 40 chromatinnegativen Patientinnen mit Ullrich-Turner-Syndrom, über deren Familien uns nähere Angaben zur Verfügung stehen (eigene Fälle und persönliche Mitteilungen von ALSLEV u. PRADER), fanden wir 32 gesunde Brüder und 32 gesunde Schwestern, aber keinen weiteren Fall von Turner-Syndrom. Es ist durchaus denkbar, daß eine geringe familiäre Häufung besteht, etwa vergleichbar derjenigen beim Mongolismus, daß aber diese Häufung bisher wegen der geringen Zahl der gesamten Fälle und dem nicht immer auffallenden Befund der Patienten nicht bemerkt wurde. Eine stärkere

familiäre Häufung, etwa vergleichbar derjenigen bei einem rezessiven Erbleiden, läßt sich jedoch bereits heute mit Sicherheit ausschließen.

2. Eine erbliche Disposition zur Non-disjunction wäre denkbar. Diese Disposition könnte in einer besonderen Beschaffenheit des Eiplasmas ihre Ursache haben, wie bei dem claret-Gen von Drosophila.

Weibchen von Drosophila simulans, die für das rezessive Gen „claret" (= Rotwein, zur Bezeichnung der abnormen Augenfarbe dieser Tiere) homozygot sind, produzieren Eier, aus denen sich verschiedenartige abnorme Tiere entwickeln: Gynandromorphe, XO-Männchen, XXY- und XXX-Weibchen und Haplo-IV-Tiere, das heißt Tiere, denen ein Chromosom Nr. IV fehlt. Es handelt sich hierbei nicht um einen direkten Gen-Effekt, denn die Nachkommen von heterozygoten Männchen und heterozygoten Weibchen zeigen keine derartigen Chromosomenanomalien, obwohl unter ihnen ja ebenfalls $^1/_4$ homozygot für das claret-Gen sind. Das claret-Gen wirkt vielmehr auf die Beschaffenheit des Eiplasmas. Der primäre Effekt besteht in einer Verzögerung des Teilungsmechanismus der Chromosomen im Verhältnis zum Tempo des übrigen mitotischen Mechanismus. Hierdurch sind auch die Mosaikzustände (Gynandromorphismus, Haplo-IV-Mosaiken) zu erklären, die sich bei den Nachkommen der homozygoten claret-Weibchen finden.

Beim Menschen ist eine analoge Erbanlage, welche die Häufigkeit der Non-disjunction beeinflußt, bisher nicht bekannt. In unserem Fall waren die Großeltern nicht blutsverwandt. Für rezessive Anlagen zu Non-disjunction könnte eine Häufung von Verwandtenehen unter den Großeltern der Patienten sprechen. Man sollte jedesmal hiernach fragen.

3. Die Möglichkeit familiären Vorkommens einer Anomalie der Chromosomenzahl infolge einer Translokation müssen wir etwas ausführlicher diskutieren, da sie für unseren Fall ernstlich in Betracht kommt, obgleich dieser Mechanismus beim Menschen erst seit einigen Monaten, bewiesen ist.

Penrose, Ellis u. Delhanty haben eine Familie beobachtet, in der 2 Geschwister mongoloid waren, dabei aber die normale Zahl von 46 Chromosomen hatten, obwohl sonst bei Mongoloiden fast immer die abnorme Zahl von 47 Chromosomen gefunden wird.

Eine gesunde Schwester der mongoloiden Kinder, die Mutter und die mütterliche Großmutter hatten nur 45 Chromosomen, also eine abnorme Zahl. Bei allen 5 genannten Familienmitgliedern fand sich jedoch ein abnormes Chromosom, das offenbar durch eine reziproke Translokation aus einem Chromosom Nr. 15 und Nr. 21 entstanden war. Die gesunden Familienmitglieder mit 45 Chromosomen hatten nur je ein Chromosom Nr. 15 und Nr. 21 neben diesem abnormen Chromosom. Trotz der abnormen Gesamtzahl war daher der gesamte Genbestand bei ihnen normal. Die beiden mongoloiden Kinder dagegen hatten zwar eine normale Gesamtzahl von 46 Chromosomen, neben dem Translokationschromosom Nr. 15 und 21 aber 1 Chromosom Nr. 15 und 2 Chromosomen Nr. 21. Sie hatten deshalb funktionell dieselbe Chromosomenanomalie, die man gewöhnlich beim Mongolismus findet, nämlich eine Trisomie (3faches anstatt 2faches Vorhandensein eines Chromosoms) von Nr. 21.

Wie ist nun die Übertragung dieses abnormen Chromosoms und sein Einbau in einen balancierten oder unbalancierten Genotyp möglich? Offenbar wird das Translokationschromosom bei der Reifungsteilung wie

ein Chromosom Nr. 15 behandelt, das heißt, in eine der reifen Keimzellen tritt entweder Chromosom Nr. 15, oder das abnorme Nr. 15+21 über. Nr. 21 dagegen hat keinen homologen Partner. Bei der ersten Reifungsteilung tritt das unpaare Chromosom Nr. 21 in die eine der beiden Tochterzellen, in der anderen fehlt es. Die Teilung des ungleichen Paares 15+21/15 erfolgt unabhängig von Chromosom Nr. 21. Daher können Individuen mit dem ausgewogenen Chromosomensatz 15+21/15; 21/0 Keimzellen mit den folgenden Kombinationen bilden: 15+21, 0; 15+21, 21; 15, 0; 15; 21.

Diese Keimzellen erhalten durch die normalen väterlichen Samenzellen wieder je ein Chromosom Nr. 15 und Nr. 21. Daraus resultieren die folgenden 4 Kombinationen:

Von der Mutter	Vom Vater	
15 + 21, 0	15, 21	Ausgewogener Genotyp mit Translokationschromosom
15 + 21, 21	15, 21	Mongoloider mit Translokationschromosom und Gesamtzahl von 46 Chromosomen
15 , 0	15, 21	Monosom für 21, vermutlich nicht entwicklungsfähige Zygote
15 , 21	15, 21	Normales Individuum

In einer weiteren ganz entsprechenden Familie hatte eine Schwester 2 mongoloide Kinder, eine 2. Schwester 1 mongoloides Kind. Beide Schwestern hatten, ebenso wie ihre Mutter, 45 Chromosomen, davon ein Translokationschromosom 15+21. Von den 3 mongoloiden Kindern waren 2 verstorben, das überlebende hatte 46 Chromosomen, darunter ein Translokationschromosom 15 + 21[4].

Bisher sind Translokationen außer beim Mongolismus[4, 26, 28] beim Klinefelter-Syndrom[22] und bei einer als Polydysspondylie bezeichneten Mißbildung der Wirbelsäule gefunden worden[37]. Immer waren nur acrozentrische Chromosomen beteiligt, das heißt Chromosomen, bei denen das Zentromer dicht an einem Ende des Chromosoms liegt. In analoger Weise wäre auch eine Translokation des acrozentrischen Y-Chromosoms des Vaters auf ein Autosom als Grundlage des von uns beobachteten familiären Vorkommens von Ullrich-Turner-Syndrom denkbar. Da das X-Chromosom in diesem Fall in der Reifungsteilung keinen Partner mehr hätte, würde ein Viertel der Spermien ohne Geschlechtschromosom sein. Dadurch könnte ein XO-Zustand bei den Kindern familiär auftreten. Diese Hypothese soll später cytogenetisch geprüft werden. Für die familiären Fälle von Kaijser, bei denen Übertragung der Anomalie durch die Mutter erfolgte, kommt eine Translokation des Y-Chromosoms allerdings nicht in Betracht.

Zusammenfassung

Bei 2 Schwestern wurde ein Ullrich-Turner-Syndrom mit negativem Chromatinbefund in Mundschleimhaut und Leukocyten beobachtet. In der Literatur gibt es nur eine einzige sichere Beobachtung von familiärem Vorkommen eines chromatinnegativen Ullrich-Turner-Syndroms bei Tante und Nichte. Bei dieser Beobachtung ebenso wie bei der eigenen kann es sich um zufälliges Zusammentreffen handeln. Als Ursache für die Entstehung eines Ullrich-Turner-Syndroms kommt vielleicht aber nicht nur das sporadische Auftreten einer Non-disjunction in Frage, sondern auch — analog den Verhältnissen beim familiären Mongolismus — Translokation des Y-Chromosoms auf ein Autosom.

Literatur

[1] Alslev, J., u. H. Reinwein: Dtsch. med. Wschr. **83**, 601—604 (1958).
[2] Bassöe, H. H.: J. clin. Endocr. **16**, 1614—1621 (1956).
[3] — F. Fuchs u. P. Riis: Acta endocr. (Kbh.) **28**, 389—394 (1958).
[4] Carter, C. O., J. L. Hamerton, P. E. Polani, A. Gunalp and S. D. Weller: Lancet **1960/II**, 678—680.
[5] Elliott, G. A., A. Sandler and D. Rabinowitz: J. clin. Endocr. **19**, 995—1003 (1959).
[6] Ford, C. E.: Amer. J. hum. Genet. **12**, 104—117 (1960).
[7] — K. W. Jones, P. E. Polani, J. C. de Almeida and J. H. Briggs: Lancet **1959/I**, 711—713.
[8] Fraccaro, M., K. Kaijser and J. Lindsten: Lancet **1959/I**, 886.
[9] — — — Lancet **1959/II**, 1090.
[10] — — — Ann. hum. Genet. **24**, 45, 205 (1960).
[11] Frawley, J. M.: Amer. J. Dis. Child. **28**, 781 (1924).
[12] Granrud, H.: Nord. Med. **47**, 314 (1952).
[13] Hamne, B.: Nord. Med. **38**, 1135—1140 (1948).
[14] Harnden, D. G., and J. S. S. Stewart: Brit. med. J. **1959/II**, 1285—1287.
[15] Jacobs, P., and A. J. Keay: Lancet **1959/II**, 732.
[16] Kaijser, K.: Acta endocr. (Kbh.) **3**, 351—364 (1949).
[17] Klotz, H. P., H. Chimenes et P. Mauvais: Sem. Hôp. Paris **35**, 3230—3239 (1959).
[18] — R. Merger and J. Avril: Ann. Endocr. (Paris) **17**, 43—46 (1956).
[19] Lamy, M., et J. Frézal: In: La fonction spermatogénétique du testicule humain 117—129. Paris: Masson 1958.
[20] — — e H. Thiriez: Atti del Secundum Symposium Internationale Geneticae Medicae. Torino 1957, 131—142; Roma 1958. Istituto Gregorio Mendel.
[21] Larizza, P., G. Chirico e G. Senini: Medicina (Parma) **6**, 1—74 (1956).
[22] Lejeune, J., R. Turpin et J. Decourt: C. R. Acad. Sci. (Paris) **250**, 2468—2470 (1960).
[23] Lovel, K.: Proc. roy. Soc. Med. **45**, 589—590 (1952).
[24] Lundström, P.: Nord. Med. **56**, 995 (1956).
[25] Natoli, A., e P. de Pedrini: Rif. med. **71**, 917 (1957).
[26] Penrose, L. S., J. R. Ellis and J. Delhanty: Lancet **1960/II**, 409—410.
[27] Perrault, M., B. Klotz et E. Housset: Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. (Paris) **67**, 79—84 (1951).

[28] Polani, P. E., J. H. Briggs, C. E. Ford, C. M. Clarke and J. M. Berg: Lancet **1960/I**, 721—724.
[29] Reiner, L., u. St. Grnja: Ärztl. Wschr. **10**, 1039—1041 (1951).
[30] Russell, A., and G. I. M. Swyer: Proc. roy. Soc. Med. **45**, 596—598 (1952).
[31] Sansone, G., e A. Tomassetti Levi: Minerva pediat. (Torino) **10**, 925—932 (1958).
[32] Schermann, J., and M. Renzo: J. Amer. med. Ass. **144**, 484 (1950).
[33] Schönenberg, H., K. Hollstein u. W. Kosenow: Z. Kinderheilk. **79**, 383—412 (1957).
[34] Solis, J., y M. M. Schwartz: Rev. méd. Rosario **41**, 222 (1951).
[35] Sturtevant, A. H.: The genetics of Drosophila simulans. Carnegie Inst. Washington **399**, 4—62 (1929).
[36] Tjio, J. H., T. T. Puck and A. Robinson: Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.) **45**, 1008—1016 (1959).
[37] Turpin, R., J. Lejeune et J. Lafourcade: C. R. Acad. Sci. (Paris) **248**, 3636 bis 3638 (1959).
[38] Vague, J., G. Miller, J. L. Codaccioni et G. Favier: Ann. Endocr. (Paris) **19**, 139—144 (1958).
[39] — Témime-Morhange et G. Favier: Ann. Endocr. (Paris) **17**, 863—867 (1956).
[40] Wallis, H.: Z. Kinderheilk. **83**, 420—453 (1960).
[14] Zunin, C.: Minerva pediat. (Torino) **5**, 1117—1137 (1953).

Privatdozent Dr. W. Lenz, Hamburg 39, Gryphiusstraße 2, Universitäts-Kinderklinik

Zeitschrift für Kinderheilkunde 85, 210—216 (1961)

Aus der Universitäts-Kinderklinik Homburg/Saar und der Landeskinderklinik Neunkirchen-Kohlhof (Direktor: Prof. Dr. J. B. Mayer)

Papierchromatographische Untersuchung des Aminosäuregehalts von Bacterium bifidum*

Von

A. Romahn, W. Burmeister und J. B. Mayer

Mit 1 Textabbildung

(Eingegangen am 9. November 1960)

Bekanntlich spielt das Bacterium bifidum (B.bf.) als Eubiont[12] im Säuglingsdarm eine beherrschende Rolle. Ein vergleichbarer Reinheitsgrad der Bifidumflora wird außer bei Anthropomorphen in keiner anderen Säugetiergattung angetroffen[4]. Daß dieser Sonderstellung eine physiologische Bedeutung zukommen mag, wird aus der Syntropie zwischen Wohlbefinden des Säuglings und der Anwesenheit von B.bf. wahrscheinlich: Nur im gesunden, natürlich ernährten Säugling findet sich eine beherrschende Bifidumflora. Zahlreiche Untersucher nehmen eine umkehrbare ursächliche Verknüpfung an. Daher erklärt sich das Bemühen um künstliche bifidogene Nahrungsgemische, welches durch einige beachtliche Erfolge gekrönt wurde[1, 13].

Ungeklärt bleibt der Mechanismus des gedeihungsfördernden Prinzips von B.bf.. Wird durch diesen Keim ein entscheidender Anteil von Vitaminen und Wachstumsfaktoren geliefert[3, 17, 19]? Erfolgen vorbereitende Eingriffe in den Chymus[21]? Bestehen antimikrobielle Wirkungen oder liefert B.bf. durch seine Substanz nach Absterben und Auflösen der Zellleiber im Darm besonders hochwertige Nährstoffe[14]? Da hierbei in erster Linie an das Eiweiß zu denken ist, muß das Aminosäuremuster des Bifidumeiweißes interessieren. Die Ergebnisse einer papierchromatographischen Analyse von B.bf.-Eiweiß nach salzsaurer Hydrolyse werden daher im folgenden bekannt gemacht.

Methoden

Kultur: B.bf. wird im flüssigen Tomatennährboden nach Kulp u. White[11] in einer Modifikation nach Mayer[15] gezüchtet. Nach 4—5 Passagen stellt sich ein gutes Wachstum ein. Bei 37° Wärme erzielt man nach 4tägiger Bebrütung die größte Wachstumsdichte. Alle Proben werden zu diesem Zeitpunkt entnommen, vom Nährboden abzentrifugiert und mehrmals mit physiologischer Kochsalzlösung

* Mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft.

ausgewaschen. Anschließend Vakuumtrocknung über P_2O_5 bis zur Gewichtskonstanz. 4 gleichartig gezüchtete Kulturen werden untersucht.

Hydrolyse: 10 mg Bakterientrockensubstanz werden mit 4 ml 6-n-Salzsäure in Ampullen nach Verdrängung der Luft durch N_2 eingeschmolzen und 22 Std in siedendem Wasser belassen. Das Hydrolysat wird durch Zentrifugieren von den Huminen getrennt, über KOH und P_2O_5 im Vakuum von Salzsäure befreit und in 1 ml 10%igem Isopropanol aufgenommen[8].

Der *Amino-N-Gehalt* der Analysenlösung wird mit Ninhydrin nach Troll u. Cannon[22] bestimmt.

Für die zweidimensionale *Papierchromatographie* kommen 2 Solventienkombinationen zur Anwendung: Phenol-Wasser (8/2 v:v) und Collidin-Lutidin-Wasser (1/1/2 v:v)[5,23] sowie die organische Phase von n-Butanol-Eisessig-Wasser (4/1/5 v:v) und α-Picolin-Eisessig-Wasser (75/2/23 v:v)[5]. Der Auftragmenge entsprechen 30 γ α Amino-N. Die Chromatogramme werden in jedem Lösungsmittel 2mal entwickelt und mit Ninhydrin besprüht. Ein weiteres zweidimensionales Chromatogramm wird mit Folinreagenz besprüht [18]. Weiterhin werden eindimensionale Chromatogramme in Isopropanol-Eisessig-Wasser (70/15/15 v:v)[7] entwickelt und mit Anfärbereagentien für folgende ninhydrinpositive Substanzen besprüht: Tyrosin, Histidin, Phenylalanin, Arginin, Prolin, Oxyprolin, Aminozucker, Tryptophan, Cystin und Cystein.

Durch eine semiquantitative Schätzung auf Grund von Vergleichschromatogrammen mit bekannter Menge an Testsubstanz läßt sich ein annähernder Überblick über die quantitative Verteilung der einzelnen Aminosäuren im Hydrolysat erzielen. Die Aminosäuremenge wird in einer 5stufigen Skala ausgedrückt. Die einzelnen Stufen beziehen sich auf die Auftragmenge von 30γ Amino-N. Stufe 1 entspricht einer Menge bis zu 5 γ, Stufe 2 von 5—10 γ, Stufe 3 von 10—15 γ, Stufe 4 von 15—20 γ und Stufe 5 von mehr als 20 γ der einzelnen Aminosäuren in der aufgetragenen Hydrolysatmenge.

Der *Gesamt-N-Gehalt* der Bakterienleiber wird nach der Methode von Parnass u. Wagner in der Modifikation von Klingmüller[10] bestimmt.

Ergebnisse und Diskussion

In der Tabelle 1 sind die Ergebnisse zusammengestellt. Mit 8,6% des Trockengewichts liegt der Gesamt-N-Gehalt des B. bf. unter den bei den meisten Bakterien zu findenden Werten, die sich in der Größenordnung von 11,1% bewegen[2]. Escherichia coli hat mit 13,9%[2] einen weit höheren Stickstoffgehalt als B. bf. Dies dürfte mit der Tatsache übereinstimmen, daß Coli dem Nährboden bedeutend mehr N-haltige Substanzen entzieht als B. bf.[20].

Die papierchromatographischen Untersuchungen des Bifidumhydrolysates ergeben eine Zusammensetzung aus 19 ninhydrinpositiven Substanzen (Abb. 1). Es handelt sich hierbei um: Cystin, Lysin, Arginin, nicht identifizierte Aminozucker, Glucosamin, Serin, Glycin, Asparaginsäure, Glutaminsäure, Threonin, Alanin, α-Aminoisobuttersäure, Prolin, Tyrosin, Valin, Methionin, Phenylalanin, Leucin + Isoleucin, Histidin. Alle von Cummins[6] in den Zellwänden von B. bf. beschriebenen Aminosäuren sind vorhanden: Alanin, Glutaminsäure, Lysin, Serin, Glycin, Threonin, Asparaginsäure und Glucosamin. Der nichtidentifizierte Fleck Nr. 4 stellt

ohne Zweifel einen Aminozucker dar, da er eine positive Morgan-Elson-Reaktion ergibt. Es könnte sich hier um die von Cummins[6] in den Zellwänden von B. bf. beschriebene Muramicacid (3-0-α-carboxy-ethyl-hexos-

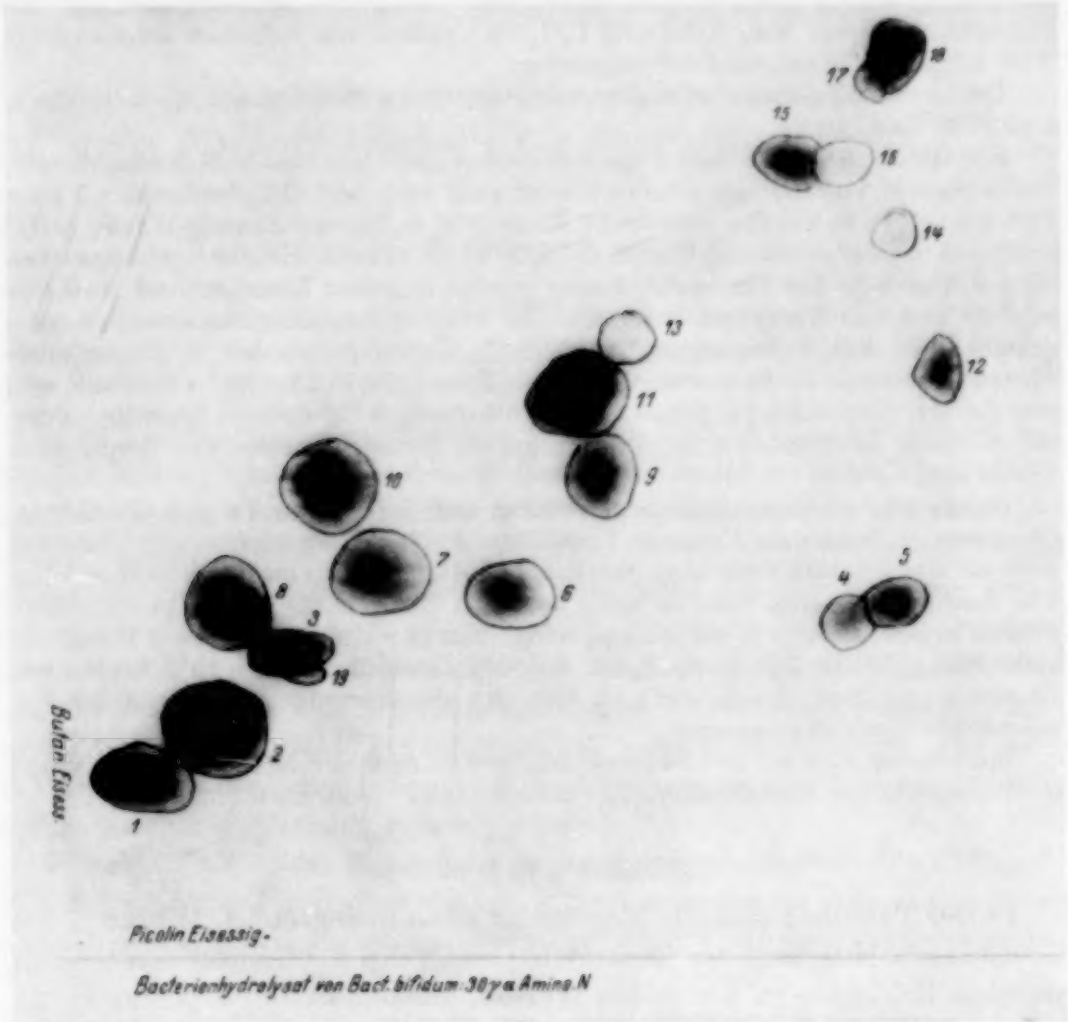


Abb. 1. Chromatogramm eines Bakterienhydrolysats von Bakt. bifidum in der Lösungsmittelkombination α-Picolin-Eisessig/Butanol-Eisessig. Die Ziffern neben den Flecken bezeichnen die im Text angeführten Aminosäuren: *1* = Cystin, *2* = Lysin, *3* = Arginin, *4* = unbekannter Aminozucker, *5* = Glucosamin, *6* = Serin, *7* = Glycin, *8* = Asparaginsäure, *10* = Glutaminsäure, *9* = Threonin, *11* = Alanin, *12* = Aminoisobuttersäure, *13* = Prolin, *14* = Tyrosin, *15* = Valin, *16* = Methionin, *17* = Phenylalanin, *18* = Leucin + Isoleucin, *19* = Histidin

amin) handeln. Da Arginin, Leucin, Isoleucin, Histidin, Methionin, Phenylalanin, Valin, Cystin, Prolin und α-Aminoisobuttersäure von Cummins nicht in den Zellwänden von B. bf. gefunden wurden, dürfte es sich bei diesen Aminosäuren um Bausteine der nicht die Zellwände betreffenden Bestandteile handeln.

Ein Vergleich des Aminosäuremusters von B. bf. mit dem anderer Bakterien ist mit den Ergebnissen von Kandler u. Zehender[9] möglich, da diese die gleiche quantitative Schätzung vorgenommen haben. Aus

dieser Untersuchung interessiert die Zusammensetzung von Escherichia coli wegen seiner Bedeutung für den Säuglingsdarm (Tabelle 2). Ein Unterschied zwischen E. coli und B. bf. besteht in folgenden Aminosäuren: Tryptophan, Methionin, Cystin, Glucosamin, α-Aminoisobutter-

Tabelle 1. *Veraschungswert, Gesamt-N, Amino-N und Aminosäuren von Bacterium bifidum.* Veraschungswert, Gesamt-N, Amino-N in Prozent des Trockengewichts, Aminosäuremenge ausgedrückt in einer 5stufigen Skala

	Kultur I		Kultur II		Kultur III		Kultur IV		Mittelwert
Veraschungswert	7,4		7,8		7,5		7,9		7,6
Gesamt-N	8,4		8,6		8,4		8,9		8,6
Hydrolys.-Nr.	1	2	3	4	5	6	7	8	
Amino-N	5,6	6,5	6,0	6,1	5,9	6,1	5,7	6,2	6,0
Essentielle Aminosäuren									
Arginin	3—4	3—4	4	4	4	3—4	3	4	4
Histidin	1	2	2	1—2	1—2	2	2	2	2
Leucin/Isoleucin	—5	5	4—5	5	5	4—5	5	5	5
Lysin	1	3	3	2—3	3	3	3	3	3
Methionin	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Phenylalanin	3—4	4	4	4	4—3	4	3—4	3—4	4
Threonin	2—3	2—3	3	2—3	3	2—3	2—3	3	2—3
Tryptophan	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Valin	3	2—3	2—3	2	3	3	3	3	3
Nicht essentielle Aminosäuren									
Alanin	4—5	4	4—5	4	4	4	4—5	5	4—5
α-Aminoisobutts.	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Asparaginsäure	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Cystin	2	4	4	4	3	3—4	4	4	3—4
Glucosamin	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Glutaminsäure	5	4	5	5	5	5	5	5	5
Glycin	2—3	2	2	3	3	2—3	2	2	2—3
Serin	2	1—2	2	2	2	3	2	2	2
Prolin	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Tyrosin	1	1	1	1	1	1	1	1	1

+ Unbekannter Aminozucker

säure, γ-Aminobuttersäure, α-ε-Diaminopimelinsäure, Glycin und Valin. Polson[18], Anderson u. Jackson[2], Kandler u. Zehender[9] weisen bei E. coli geringe Mengen an Tryptophan nach, während dies in den Hydrolysaten von B. bf. nicht möglich ist. B. bf. ist reicher an S-haltigen Aminosäuren. Kandler u. Zehender konnten bei Coli kein Methionin nachweisen, während im Bifidumhydrolysat durchaus nennenswerte Mengen zu finden sind. Noch deutlicher ist der Unterschied im Cystingehalt. Coli

enthält kein Cystin, B.bf. große Mengen. Glucosamin und α-Aminoisobuttersäure findet man bei B.bf., nicht aber bei Coli. Coli enthält die bei B.bf. vertretenen γ-Aminobuttersäure und α-ε-Diaminopimelinsäure, außerdem enthält es größere Mengen Glycin und Valin.

Tabelle 2. *Aminosäuren im Hydrolysat E. coli und B. bifidum*

Autor	Polson	Anderson u. Jackson		Kandler u. Zehender	Eig. Unters. u. Tab. 1
Bakt.	coli	coli 2209	2242	coli	B.bf.
	Mengenangabe in Prozent des Gesamteiweißes			5stufige Skala	
Arginin	5,8	5,5	4,5	3	4
Histidin	2,3	0,6	0,8	2	2
Leucin +	6,1	5,0	4,5	4—5	5
Isoleucin	3,3	5,5	3,7		
Lysin	5,8	6,0	3,7	3—4	3
Methionin	2,0	0,6	0,4	—	2
Phenylalanin	3,4	1,8	1,8	3—4	4
Threonin	3,7	4,0	2,7	3—4	2—3
Tryptophan	0,9	0,5	0,5	2—3	—
Valin	3,5	6,0	3,0	5	3
Alanin	5,9			5	4—5
α-Aminoisobuttersäure	—			—	2
Asparaginsäure	6,7			3	4
Cystin	—			—	3—4
Glucosamin	—			—	2
Glutaminsäure	6,7			4—5	5
Glycin	5,6			5	2—3
Serin	3,4			3	2
Prolin	2,1			3	2
Tyrosin	3,0			2	1
α-ε-Diaminopimelinsäure	—			1	—
γ-Aminobuttersäure	—			+	—

Ein annähernder Vergleich des Aminosäuregehaltes von B.bf. mit dem von E. coli ist nur mit den Ergebnissen von Kandler u. Zehender möglich, da diese die gleiche semiquantitative Schätzung vornahmen. Anderson u. Jackson bestimmten lediglich die essentiellen Aminosäuren von E. coli. Die unter B.bf. angegebenen Werte stellen die Mittelwerte aus Tabelle 1 dar.

Das Bifidumeiweiß stellt seiner Aminosäurezusammensetzung nach ein biologisch hochwertiges Eiweiß dar; außer Tryptophan enthält es alle essentiellen Aminosäuren. Inwieweit diese Aminosäuren dem Säuglingsorganismus zugute kommen, ist bisher noch nicht geklärt. Vor allem scheinen die Zellwände chemisch äußerst resistente Gebilde darzustellen[6, 24]. Aus den Untersuchungen von Cummins geht hervor, daß die Zellwände von B.bf. durch Trypsin und Pepsin nicht aufgespalten werden. Es ist deshalb zweifelhaft, ob die Zellwandbestandteile — sie stellen ungefähr

20% des Bakteriengewichtes dar[24] — für den Säuglingsorganismus eine Bedeutung haben. Da E. coli eine ähnliche Aminosäurezusammensetzung wie B. bf. aufweist, dürfte die Aminosäurezusammensetzung von B. bf. nur einen fraglichen gedeihungsfördernden Effekt aufweisen.

Zusammenfassung

Kulturen von B. bf. werden auf ihren Aminosäuregehalt untersucht. Die papierchromatographische Identifizierung erfolgt in folgenden Lösungsmittelkombinationen: 1. Phenol-Collidin, 2. Butanol-Picolin. Für die zusätzlich durchgeführte eindimensionale Chromatographie kommt ein Gemisch aus Isopropanol-Eisessig-Wasser zur Anwendung. Folgende ninhydrinpositive Substanzen werden identifiziert: Arginin, Histidin, Leucin + Isoleucin, Lysin, Methionin, Phenylalanin, Threonin, Valin, Alanin, α-Aminoisobuttersäure, Asparaginsäure, Cystin, Glucosamin, Glutaminsäure, Glycin, Serin, Prolin, Tyrosin und ein unbekannter Aminozucker.

Literatur

[1] Adam, A.: Säuglingsenteritis. Stuttgart: Thieme 1956.

[2] Anderson, R. F., and R. W. Jackson: Essential amino acids in microbial proteins. Appl. Microbiol. **6**, 369 (1958).

[3] Boventer, K.: Bacterium bifidum und seine Bedeutung. Ergebn. Hyg. Bact. **26**, 193 (1949).

[4] Catel, W.: Z. bei J. B. Mayer.

[5] Cramer, F.: Papierchromatographie. Weinheim: Verlag Chemie 1958.

[6] Cummins, C. S.: Nature (Lond.) **180**, 337 (1957).

[7] Decker, P., W. Riffert u. H. Wagner: Die papierchromatographische Bestimmung der Aminosäuren im Urin. Klin. Wschr. **29**, 418 (1951).

[8] Fischer, F. G., u. H. Dörfel: Bioch. Z. **324**, 544 (1953).

[9] Kandler, O., u. C. Zehender: Papierchromatographische Untersuchungen der Aminosäurezusammensetzung verschiedener Bakterienhydrolysate. Arch. Mikrobiol. **24**, 41 (1956).

[10] Klingmüller, V.: Z. anal. Chem. **131**, 17 (1950).

[11] Kulp, W. L., and V. White: Sciences **76**, 17 (1932).

[12] Mayer, J. B.: Das Bifidumproblem. Ergebn. inn. Med. Kinderheilk. **7**, 429 (1956).

[13] — (a) s. [12]. — (b) Über Erfahrungen und Untersuchungen mit Aletenährzucker, Z. Kinderheilk. **59**, 57 (1937). — (c) Entwicklung einer neuen Säuglingsnahrung mit Thermobakterium Bifidum. Ein Beitrag zum Problem der Sauermilchnahrung. Z. Kinderheilk. **65**, 293, 319 (1948). — (d) Die Bifidummilch und ihre Erfolge. Mschr. Kinderheilk. **98**, 198 (1949). — (e) Biologische Studien über das Bact. bifidum. Mschr. Kinderheilk. **97**, 420 (1949).

[14] — Das antibiotisch wirksame Prinzip des Bacterium bifidum. In vitro-Versuche. Mschr. Kinderheilk. **5**, 1050 (1960).

[15] — s. [14].

[16] Müting, D.: Über eine qualitative Farbreaktion zur Differenzierung von Aminosäuren auf Filterpapier. Naturwissenschaften **39**, 303 (1952).

[17] Orla-Jensen, S.: Über die Vitamin K-Bildung einiger Darmbakterien. Zbl. Bakt. Abt. Orig. **104**, 202 (1939).

[18] Polson, A.: Quantitative partition chromatography and the composition of e. coli. Biochim. biophys. Acta **2**, 575 (1948).
[19] Reichelt, E.: Hat die Bifidumflora vitaminartige Wirkung? Mschr. Kinderheilk. **63**, 138 (1935).
[20] Schreier, K.: Eiweiß- und Kohlenhydratstoffwechsel in Adam[1].
[21] Thurau, R.: Die Bedeutung der künstlichen Bifidumflora. Mschr. Kinderheilk. **103**, 176 (1955). — Eiweiß- und Kohlenhydrathaushalt in Adam[1].
[22] Troll, W., and R. K. Cannon: J. biol. Chem. **200**, 803 (1953).
[23] Turba, F.: Chromatographische Methoden in der Proteinchemie. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1954.
[24] Work, E.: Biochemistry of the bacterial cell. wall. Nature (Lond.) **179**, 341 (1957).

Professor Dr. J. B. Mayer, Universitäts-Kinderklinik, Homburg/Saar

Zeitschrift für Kinderheilkunde 85, 217—226 (1961)

Aus der Universitäts-Kinderklinik Erlangen (Direktor: Prof. Dr. A. Windorfer) und der Universitäts-Kinderklinik Frankfurt am Main (Direktor: Prof. Dr. B. de Rudder)

Untersuchungen zum Calcium- und Phosphatstoffwechsel Frühgeborener

II. Mitteilung

Der Einfluß des Angebotes, der Grundnahrung und des Calcium-Phosphorquotienten der Zufuhr auf die Phosphorretention*

Von

O. Hövels, O. G. Thilenius und S. Jordan

Mit 5 Textabbildungen

(Eingegangen am 2. Dezember 1960)

In voraufgegangenen Mitteilungen wurden Ergebnisse über die Calciumretention Frühgeborener veröffentlicht (Hövels und Mitarbeiter 1960 a, b). Es konnte gezeigt werden, daß Frühgeborene bei ausreichender Versorgung mit Vitamin D um so mehr Calcium retinieren, je höher das Angebot ist. Dagegen ist die Höhe der Calciumretention von der Art der Nahrung und vom Calcium-Phosphorquotienten der Zufuhr weitgehend unabhängig. Auch ist die unterschiedliche Ausnutzung verschiedener Calciumangebote im Vergleich zur absolut retinierten Menge von untergeordneter Bedeutung. Die folgende Arbeit zeigt, daß der Phosphorstoffwechsel Frühgeborener neben gleichartigen Verhältnissen bemerkenswerte Abweichungen zeigt.

Methodik, Technik und *Versuchspersonen* entsprechen den in der 1. Mitteilung gemachten Angaben (Hövels und Mitarbeiter 1960 b).

Laboratoriumsmethoden

Bei der Vorbereitung des Untersuchungsmaterials wurden mit den bereits geschilderten Abweichungen (Hövels und Mitarbeiter 1960 b) die Vorschriften von Häusgen befolgt. Die Angaben über die Behandlung sehr fetthaltiger Stühle mit Petroläther gelten sinngemäß auch für die Phosphorbestimmung. Diese wurde in der Modifikation von Müller nach Lohmann u. Jendrassik ausgeführt.

* Die Arbeit wurde mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft ausgeführt.

Im Urin wurde Phosphor ausschließlich im Trichloressigsäureansatz (Küng, Häusgen) bestimmt. In der Milch wurde der anorganische Phosphor im Trichloressigsäureextrakt bestimmt. Zur Analyse des säurelöslichen Phosphors wurde ein aliquoter Teil des Trichloressigsäureextraktes der Säuregemischveraschung nach Neumann unterworfen, in ein 50 cm³ Meßkölbchen übergespült und bis zur Marke mit Aqua dest. aufgefüllt. Je nach der zu erwartenden Phosphorkonzentration wurden einige Kubikzentimeter dieses Ansatzes in einen 25 cm³ Meßkolben gegeben und mit Ammoniak gegen p-Nitrophenol als Indicator bis zur Gelbfärbung neutralisiert. Die weitere Behandlung entsprach der Analyse des anorganischen Phosphors.

Im Stuhl wurde anorganischer Phosphor einerseits im Trichloressigsäureextrakt, andererseits der Gesamtphosphor nach der Veraschung im Muffelofen bestimmt. Die Genauigkeit der Analysen wurde beständig durch Zusatz bekannter Phosphatlösungen kontrolliert. Sie lag bei $\pm 3\%$. Die angegebenen Zahlen beziehen sich auf die Bilanz des säurelöslichen Phosphors, der die Bilanz des anorganischen Phosphors auf etwas niedrigerem Niveau parallel geht.

Ergebnisse

Die Tabellen 1—5 enthalten geordnet nach verschiedenen Nahrungen und Zusätzen von Mineralsalzen Angaben über das Gesamtangebot, die Gesamtretention, das Angebot und die Retention/kg/Körpergewicht, sowie über die prozentuale Retention des Phosphors. Bereits ein flüchtiger Überblick zeigt, daß die Phosphorretention außer von der Höhe, von der Ausnutzung des Angebotes abhängt.

Tabelle 1. *Absolute und relative Phosphorretention bei Ernährung mit Frauenmilch*

Nr.	Name	Gesamtangebot	Gesamtretention	Angebot pro kg	Retention pro kg	Retention %
1	Rö 2	47,9	30,6	20,8	13,3	63,9
2	Kü 1	64,1	53,3	27,8	23,2	83,2
3	Vo 1	112,7	84,5	45,1	33,8	74,9
4	Ar 1	74,2	42,6	35,3	20,3	57,4
Durchschn.		74,7	52,7	32,3	22,7	69,9

Während bei der Ernährung mit Frauenmilch etwa 70% des zugeführten Phosphors retiniert wurden (Tabelle 1), sinkt die durchschnittliche Ausnutzung des Phosphorangebotes über rd. 56% bei Zwiemilchernährung (Tabelle 2) auf gut 30% bei allen anderen Nahrungsformen

ab (Tabelle 3—5). Dementsprechend steigt mit wachsendem Angebot die absolute Phosphorretention nur langsam an (Korrelationskoeffizient = 0,5244). Der Unterschied zwischen den Durchschnittsretentionswerten

Tabelle 2. *Absolute und relative Phosphorretention bei Zwiemilchernährung*

Nr.	Name	FM %	Gesamtangebot	Gesamtretention	Angebot pro kg	Retention pro kg	Retention %
1	Rö 3	50	164,8	98,8	61,0	37,3	59,9
2	Grü 1	66	107,8	58,7	56,7	30,9	54,5
3	Sei 1	50	180,0	95,2	78,3	36,9	52,9
4	Ti 1	60	132,0	72,4	69,5	38,1	54,8
5	Be 1	50	115,4	59,9	62,7	32,6	51,8
6	Neu 1	35	173,9	97,1	74,6	41,7	55,8
7	Neu 2	33	221,2	136,6	76,8	47,4	61,8
Durchschnitt			156,4	88,4	68,5	37,8	55,9

Tabelle 3. *Absolute und relative Phosphorretention bei Ernährung mit Säuremilch*

Nr.	Name	Gesamtangebot	Gesamtretention	Angebot pro kg	Retention pro kg	Retention %
1	Grü 2	295,8	167,5	113,8	64,4	56,6
2	Kü 2	232,5	83,5	83,0	29,8	35,9
3	Vo 2	223,5	48,6	77,1	16,8	21,8
4	Ho 2	261,9	72,0	92,9	25,5	27,5
5	Do 1	258,3	62,3	100,5	24,2	24,1
6	Klu 1	233,6	86,3	103,8	38,4	37,0
7	Ru 1	174,7	44,8	79,4	20,4	25,7
8	Ru 2	185,5	66,3	70,8	25,3	35,8
Durchschn.		233,2	78,9	90,1	30,6	33,1

für Frauenmilch (22,7 mg/kg; Tabelle 1) und Säuremilch mit Zusatz eines Calciumcitratkomplexsalzes (37,4 mg/kg; Tabelle 5) ist in Anbetracht der hohen Differenz zwischen den Durchschnittswerten des Angebotes (32,3 mg/kg FM; 118,8 mg/kg SM + Calciumcitratkomplex) nicht sehr groß.

In der Abb. 1 sind die bei den einzelnen Ernährungsgruppen gefundenen Durchschnittswerte des Angebotes und der Retention zueinander

in Beziehung gesetzt worden. Außerdem ist die in den einzelnen Gruppen ermittelte Ausnutzung aufgezeichnet. Es ist deutlich, daß die retinierten Phosphormengen stärker vom Grade der Ausnutzung eines Phosphatangebotes als von dessen absoluter Höhe bestimmt werden. Dabei ist die Ausnutzung kleinerer Phosphatangebote signifikant besser als die einer großen Zufuhr.

Tabelle 4. *Absolute und relative Phosphorretention bei Ernährung mit Säuremilch und Calcipot*

Nr.	Name	Gesamtangebot	Gesamtretention	Angebot pro kg	Retention pro kg	Retention %
1	Sei 2	255,1	62,4	90,9	22,2	24,4
2	Bei 1	270,0	45,2	104,3	17,4	16,7
3	Bei 2	342,4	80,5	115,3	27,1	23,5
4	Bei 3	368,8	92,3	107,2	26,8	25,0
5	Ed 1	239,0	61,9	96,8	25,1	25,9
6	Ed 2	282,4	85,7	97,4	29,6	30,4
7	Ed 3	341,0	144,9	97,4	41,4	42,5
8	Grö 1	199,8	81,3	83,3	33,9	40,7
9	Bau 1	204,5	95,2	90,5	42,1	46,5
10	Bau 2	225,8	103,5	82,7	37,9	45,9
Durchschn.		272,9	85,3	96,6	30,3	32,1

Infolgedessen liegen auf der Abb. 2, in der die Durchschnittswerte der einzelnen Stoffwechselperioden für Phosphorangebot und Phosphorretention in mg/kg gegeneinander aufgezeichnet sind, die Punkte und aufrechten Dreiecke, die Ernährung mit Frauenmilch oder Zwiemilch anzeigen, durchweg an der oberen Grenze der Punkteschar. Die höheren Phosphorangebote der Säuremilchgruppen mit und ohne Zusatz führen erst in den oberen Bereichen zu einer größeren absoluten Retention. Demzufolge ist bei den mittleren Angeboten zwischen 60 und 120 mg/kg/Körpergewicht die Streuung der Retention recht groß.

Dies zeigt sich auch auf der Abb. 3. Aus ihr geht außerdem hervor, daß die Höhe der Phosphorretention vom Calcium-Phosphorquotienten des Angebotes unabhängig ist. Zwischen den Korrelationskoeffizienten der Retentionswerte verschiedener Ca/P-Quotienten (1—1,5 und 1,5 bis 2,0) besteht kein signifikanter Unterschied.

Tabelle 5. *Absolute und relative Phosphorretention bei Ernährung mit Säuremilch und Calciumcitratkomplex*

Nr.	Name	Gesamtangebot	Gesamtretention	Angebot pro kg	Retention pro kg	Retention %
1	Ar 4	285,3	80,7	84,2	23,9	28,2
2	Kü 3	384,7	126,4	113,1	37,2	32,8
3	Vo 3	408,0	119,3	120,3	36,9	29,2
4	Ho 3	410,9	146,9	133,8	47,9	35,8
5	Ar 3	371,9	105,5	123,2	34,9	28,4
6	Do 2	345,6	105,7	116,8	35,7	30,6
7	Klu 2	327,5	131,0	117,4	47,0	39,9
8	Klu 3	396,2	165,2	129,1	53,8	41,7
9	Rö 1	385,3	144,0	134,2	50,2	37,4
10	Lö 1	274,2	77,0	137,1	38,5	28,1
11	Lö 2	284,4	75,5	116,5	30,9	26,5
12	Ku 1	294,8	66,4	112,1	25,3	22,5
13	Ku 2	342,7	98,2	114,6	32,9	28,7
14	Sei 1	266,5	73,1	104,5	28,7	39,2
Durchschn.		341,3	108,2	118,8	37,4	32,1

Besprechung der Ergebnisse

Unter den vorstehend dargestellten Resultaten verdient besonders der Befund Beachtung, daß sich die Phosphorretention unter den untersuchten Bedingungen offenbar anders verhält, als die Retention des Calciums. In beiden Fällen ist die Menge des retinierten Mineralstoffes eine Resultante aus der Höhe des Angebotes und dessen Ausnutzung. Während beim Calcium die Höhe des Angebotes entschieden die größere Rolle spielt, wird die Phosphorretention stärker durch die Ausnutzung, als durch die Höhe des Angebotes bestimmt (Abb. 1).

Maßgebend für die bei unseren Beobachtungen statistisch gesicherte unterschiedliche Ausnutzung verschieden hoher Phosphatangebote ist im Gegensatz zu den Verhältnissen beim Calcium die Höhe der Phosphatausscheidung im Urin. Während mit steigender Calciumzufuhr der Anteil des im Stuhl ausgeschiedenen Calciums beständig zunimmt, wobei die Calciumausscheidung im Urin nahezu gleich bleibt (Abb. 4), sind die

Verhältnisse beim Phosphor genau umgekehrt (Abb. 5). Die weitaus bessere Ausnutzung des Phosphorangebotes bei Stillung und Teilstillung ist demnach keine spezifische Eigenschaft der Frauenmilch, sondern lediglich Folge ihrer Phosphorarmut. Bei sehr niedrigem Phosphorangebot kann die Ausnutzung fast an 100% herangehen. Es werden dann nur noch Spuren von Phosphor im Urin gefunden.

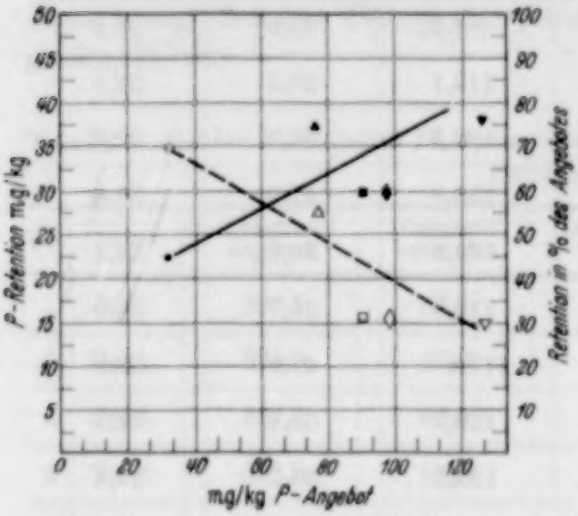


Abb. 1. Beziehungen zwischen Phosphorangebot (mg pro kg), Retention mg pro kg (——) und Ausnutzung in Prozent des Angebots (— — —). Mittelwerte bei Säuglingen, die mit Frauenmilch ● ○, Zwiemilch ▲ ▽ und Säuremilch ■ □ ernährt wurden, und Kindern, die zur Säuremilch Calcium-Citratkomplexsalz ◆ ◇ und Calcipot ▼ ▽ erhielten

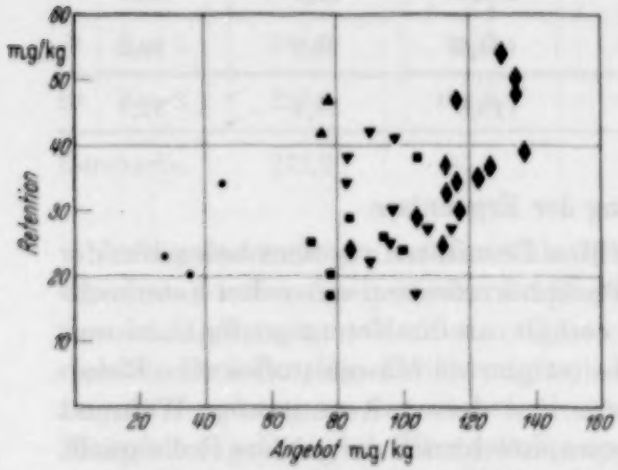


Abb. 2. Beziehung von Phosphorangebot und -retention bei verschiedenen Nahrungen. Frauenmilch ●, Zwiemilch ▲, Säuremilch ■, Säuremilch + Calcipot ▼, Säuremilch + Calciumcitrat-Komplexsalz ◆

Unsere Befunde über die weitgehende Ausnutzung niedriger Phosphorangebote stimmen mit den von Benjamin und Mitarbeitern bei 3 Frühgeborenen ermittelten Ergebnissen überein. Sie stellten eine Retention von 80—91% der zugeführten Phosphormengen fest. Zu ähnlichen Resultaten kam auch Hamilton und — jedenfalls was die geringe Phosphatausscheidung im Urin bei dem niedrigen Phosphorangebot der Frauenmilch anbelangt — Droese.

Die gute Ausnutzung von Phosphatangeboten, die in der Größenordnung der bei Zwiemilchernährung zugeführten Phosphormengen liegen, zeigt eine mit unseren Ergebnissen übereinstimmende Beobachtung von Willi. Bei einem 2170 g schweren Frühgeborenen, das zusätzlich zur Frauenmilch Calciumbiphosphat erhielt, beobachtete er eine Retention von 76,4% des angebotenen, mit 73,9 mg/kg dosierten Phosphors.

Dagegen liegen die von Benjamin und Mitarbeitern ermittelten absoluten und relativen Werte der Phosphorretention bei 3 mit Kuhmilch ernährten Frühgeborenen wesentlich über unseren Zahlen. Während wir im Durchschnitt bei Angeboten zwischen 90 und 118 mg P/kg/Körpergewicht Retentionswerte zwischen 30,6 und 37,4 mg/kg/Körpergewicht,

d. h. eine Ausnutzung von gut 30% feststellten (Tabelle 3—5), fanden Benjamin und Mitarbeiter bei einem durchschnittlichen Angebot von 109 mg P/kg eine Retention von 63 mg P/kg, d. h. 58%. Wir haben bereits auf ähnliche Diskrepanzen bei den Befunden über die Calciumretention der mit Kuhmilch ernährten Kinder hingewiesen. Wir glaubten um so eher die Möglichkeit annehmen zu können, daß von Benjamin und Mitarbeitern zufällig 3 Kinder mit sehr hoher Calciumretention untersucht worden waren, als wir selbst bei 8 von 32 Calciumstoffwechselperioden zu ähnlich hohen Ergebnissen gekommen waren (Hövels und Mitarbeiter 1960 b). Unter 32 Phosphorstoffwechselperioden haben wir dagegen nur 1mal (Tabelle 3, Nr. 1) einen Wert gefunden, der in der Größenordnung der von Benjamin und Mitarbeitern gefundenen Werte liegt. Es ist möglich, daß der Unterschied unserer Befunde nicht nur an der zufälligen Auswahl kleiner Stichproben, sondern auch an der Vorbehandlung unserer Patienten liegt. Während unsere Kinder vor Beginn der Untersuchung in der Regel nur kurze Zeit Frauenmilch und danach

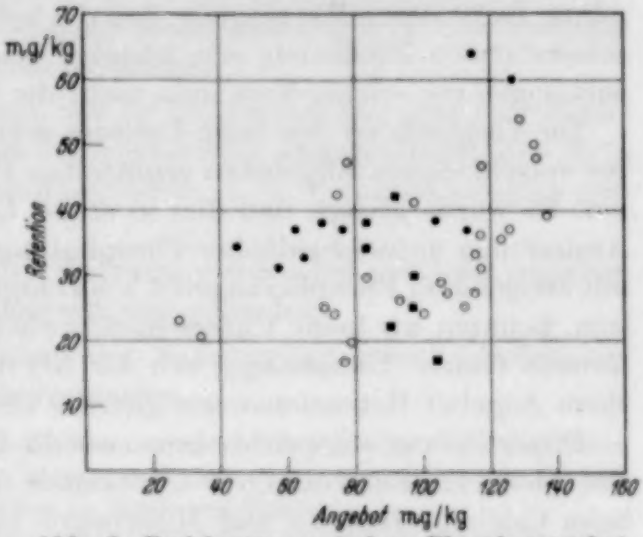


Abb. 3. Beziehungen zwischen Phosphorangebot und -retention bei verschiedenen Calcium-Phosphorquotienten der Zufuhr 1—1,5 ●, 1,51—2,0 ○, > 2 ■

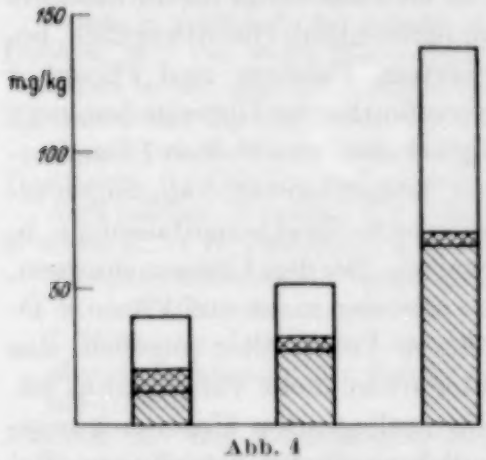


Abb. 4

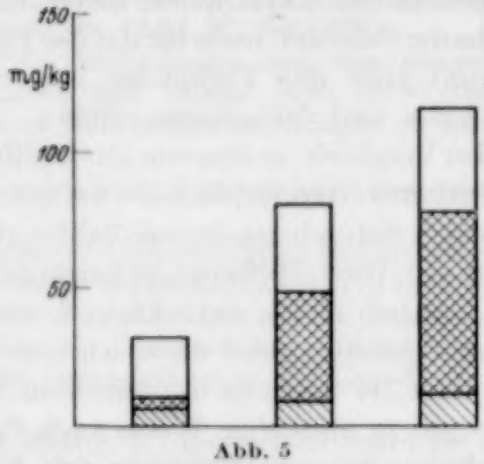


Abb. 5

Abb. 4. Beziehung zwischen Calciumretention □, Calciumausscheidung im Stuhl ■ und Urin ▩ bei wachsendem Angebot

Abb. 5. Beziehung zwischen Phosphorretention □, Phosphorausscheidung im Stuhl ■ und Urin ▩ bei wachsendem Angebot

Zwiemilch oder $^2/_3$-Milch und mindestens 8 Tage vor Beginn der Stoffwechselperiode die zu prüfende Kost bekommen hatten (s. Tabelle 1, Hövels und Mitarbeiter 1960 b), wurden die von Benjamin und Mitarbeiter untersuchten Kinder bis 4 Tage vor der Untersuchung mit Frauenmilch ernährt. Es ist immerhin möglich, daß die hohe Retention Folge der langen mineralarmen Ernährung sein könnte, wenn auch nach unseren Untersuchungen ein solches Verhalten nicht die Regel zu sein scheint.

Im Vergleich zu den beim Calcium erhobenen Befunden streuen die bei verschiedenen Angeboten ermittelten Phosphorretentionswerte stärker. Es wurde gesagt, daß dies in erster Linie Folge der verschiedenen Ausnutzung unterschiedlicher Phosphatangebote ist. Abgesehen von der mit steigendem Phosphorangebot schlechter werdenden relativen Retention, konnten wir keine Unterschiede zwischen den einzelnen Nahrungsformeln finden: Unabhängig von der Art der Nahrung wurden bei gleichem Angebot Retentionswerte gleicher Größenordnung gefunden.

Dieser Befund entspricht ebenso wie die Unabhängigkeit der absoluten Phosphorretention vom Ca/P-Quotienten der Zufuhr den Verhältnissen beim Calcium (Hövels und Mitarbeiter 1960 b). Danach gilt auch für Frühgeborene eine bereits 1931 von Stearns in bezug auf ausgetragene Säuglinge formulierte und von Siwe bestätigte Ansicht: Bei ausreichendem Angebot von Calcium und Phosphor in der Nahrung ist die Höhe des Calcium-Phosphorquotienten von untergeordneter Bedeutung. Der Calcium-Phosphorquotient der Nahrung hat dagegen für Frühgeborene und vermutlich auch für ausgetragene Säuglinge eine andere, von der ihm bisher zugemessenen abweichende Bedeutung: Er ist zwar weder für die absolute Höhe der Calcium- noch für die der Phosphorretention verantwortlich, bestimmt aber das Verhältnis von retiniertem Calcium und Phosphor (Hövels und Mitarbeiter 1960 a; unveröffentlichte Untersuchungen).

Im Vergleich zu den von uns bei Frühgeborenen ermittelten Phosphorretentionswerten ergeben die bei gestillten, ausgetragenen Säuglingen erhobenen Befunde niedrigere Zahlen (tabellarische Zusammenfassung s. b. Klinke). Diese Differenz ist kaum zu bewerten. Bei den Untersuchungen, die sämtlich länger zurückliegen, wurde entweder nicht auf Vitamin D-Gaben geachtet oder diese wurden in einem Lebensalter gegeben, das mit dem der von uns untersuchten Kinder nicht mehr vergleichbar ist. Dies gilt in ähnlicher Weise auch für die vorliegenden Untersuchungsergebnisse bei ausgetragenen, mit Kuhmilch ernährten Säuglingen. Bei gleichzeitiger Gabe von Vitamin D, gleichem Angebot und etwa gleichem Alter liegt die Phosphorretention mit Kuhmilch ernährter Säuglinge um etwa 5 mg/kg/Körpergewicht unter der Frühgeborener (Daniels und Mitarbeiter). Bezüglich der Diskussion über die daraus zu ziehenden Schlüsse sei auf eine frühere Mitteilung verwiesen (Hövels und Mitarbeiter 1960 b).

Zusammenfassung

Frühgeborene im 1. Trimenon retinieren mit steigendem Phosphorangebot größere Phosphatmengen.

Im Gegensatz zu den Verhältnissen bei der Calciumretention wird die Größe der retinierten Phosphormenge mehr vom Grade der Ausnutzung als von der Höhe des Angebotes bestimmt.

Bei kleinen Phosphormengen, wie sie bei der Stillung oder Zwiemilchfütterung zugeführt werden, ist die Ausnutzung ausgezeichnet (70—50% Retention). Von hohen Phosphorangeboten (z. B. Vollmilch) werden nur rund 30% retiniert.

Unabhängig von der Art der Nahrung wurden bei gleichem Angebot Retentionswerte gleicher Größenordnung gefunden.

Der Calcium-Phosphorquotient der Nahrung hat keinen Einfluß auf die absolute Höhe der Phosphorretention.

Der Firma Troponwerke, Köln-Mülheim, sind wir für die Unterstützung dieser Arbeit und für die Lieferung von Calcipot und eines eigens für unsere Zwecke hergestellten Calciumcitratkomplexsalzes zu Dank verpflichtet.

Dank schulden wir auch Fräulein Doris Rödiger für die gewissenhafte Ausführung der Analysen sowie den Ärzten und Schwestern der Frühgeborenenstationen in Frankfurt am Main und Erlangen für die sorgfältige Mitarbeit.

Literatur

Benjamin, H. R., H. H. Gordon and E. Marples: Calcium and phosphorus requirements of premature infants. Amer. J. Dis. Child. **65**, 412 (1943).

Daniels, A. M., G. Stearns and M. K. Hutton: Calcium and phosphorus metabolism in artificially fed infants. Amer. J. Dis. Child. **37**, 296 (1926).

Droese, W.: Der Säure-Basen-Haushalt der Frühgeburten und seine Besonderheiten in der plasmacellulären Pneumonie. Helv. paediat. Acta **10**, 97 (1955).

Häusgen, W.: Zur Methodik von Calciumstoffwechseluntersuchungen bei jungen Säuglingen. Z. Kinderheilk. **81**, 529 (1958).

Hamilton, B.: Calcium and phosphorus metabolism of prematurely born infants. Acta peadiat. (Uppsala) **2**, 1 (1922).

Hövels, O., O. G. Thilenius u. S. Krafczyk: Untersuchungen zum Calcium- und Phosphatstoffwechsel Frühgeborener. Mschr. Kinderheilk. **108**, 112 (1960a).

— — — Untersuchungen zum Calcium- und Phosphatstoffwechsel Frühgeborener. I. Mitteilung. Der Einfluß des Angebotes, der Grundnahrung und des Calciumphosphorquotienten der Zufuhr auf die Calciumretention. Z. Kinderheilk. **83**, 508 (1960b).

Klinke, K.: Der Mineralstoffwechsel in Brock, J.: Biologische Daten für den Kinderarzt. 2. Aufl., 2. Bd., S. 270. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1954.

Küng, H.: Vergleichende Calcium- und Phosphatbilanzen beim Verabreichen von reinen Calciumsalzen bzw. pulverisiertem Totalknochen. 1. Mitteilung. Ann. paediat. (Basel) **168**, 111 (1947).

Lohmann, K., u. L. Jendrassik: Kolorimetrische Phosphorsäurebestimmungen im Muskelextrakt. Biochem. Z. **178**, 419 (1926).

Müller, E.: Die Phosphatasebestimmung in kleinen Serummengen. Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. **237**, 35 (1935).

Neumann, A.: Einfache Veraschungsmethode (Säuregemisch-Veraschung) und vereinfachte Bestimmungen von Eisen, Phosphorsäure, Salzsäure und anderen Aschebestandteilen unter Benutzung dieser Säuregemischveraschung. Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. **37**, 115 (1903).

— Nachträge zur „Säuregemisch-Veraschung" und zu den an diese angeknüpften Bestimmungsmethoden. Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. **43**, 32 (1904).

Siwe, S.: Calcium- and Phosphorusabsorption. In I. H. Scheinberg (Editor): Infant Metabolism. S. 89 New York: Macmillan Company 1956.

Stearns, G.: The significance of the retention ratio of calcium phosphorus in infants and children. Amer. J. Dis. Child. **42**, 749 (1931).

Willi, H.: Zur Prophylaxe der Frühgeborenenrachitis. Helv. paediat. Acta **14**, 351 (1959).

Professor Dr. O. Hövels, Universitäts-Kinderklinik, Erlangen, Loschgestraße 15

Die „larvierte Psychotherapie" der Enuresis nocturna mit nach Dr. Traeber, Heilgerät DBP 827696 (kassenüblich)
Reflexbildend durch konsequentes sofortiges Wecken
Hendrika M. Traeber KG., Düsseldorf, Klever Straße 66
Ruf 44 56 20 (9–10 Uhr)

Uroflex

Kinderarzt
Dr. Schede's Kindersanatorium
„Klaus-Andreas-Heim"
(17 b) Ühlingen, Breitwiesenhof, südl. Hochschwarzw. 659–950 m.
35 Kd. 0—13 J., Unterricht.
StÄnd. kinderfachärztl. Betreuung i. Haus. Hallenschwimmbad

Einführung in die Physiologie des Menschen

Von HERMANN REIN †

Dreizehnte und vierzehnte neubearbeitete Auflage

Herausgegeben von Dr. MAX SCHNEIDER,

o. Professor der Physiologie, Direktor des Instituts für normale und pathologische Physiologie der Universität Köln

Mit 493 Abbildungen. XII, 765 Seiten Gr.-8°. 1960. Ganzleinen DM 59,60

INHALTSÜBERSICHT

Die sogenannte vegetative Physiologie: Blut. Herz. Blutkreislauf. Atmung. Energiehaushalt. Wärmehaushalt. Ernährung. Verdauung. Niere. Salz-Wasserhaushalt. Stofftransport. Drüsen mit innerer Sekretion · Die sogenannte animalische Physiologie: Peripheres Nervensystem. Muskel. Rückenmark. Peripheres vegetatives Nervensystem. Hirnstamm. Zwischenhirn und Stammganglien. Kleinhirn. Großhirn · Die Physiologie der Sinnesorgane: Allgemeine Sinnesphysiologie. Die somato-viscerale Sensibilität. Der Geschmackssinn. Der Geruchssinn. Das Gehör. Der Gesichtssinn. Sachverzeichnis.

SPRINGER-VERLAG · BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG

Neumann, A.: Einfache Veraschungsmethode (Säuregemisch-Veraschung) und vereinfachte Bestimmungen von Eisen, Phosphorsäure, Salzsäure und anderen Aschebestandteilen unter Benutzung dieser Säuregemischveraschung. Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. **37**, 115 (1903).

— Nachträge zur „Säuregemisch-Veraschung" und zu den an diese angeknüpften Bestimmungsmethoden. Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. **43**, 32 (1904).

Siwe, S.: Calcium- and Phosphorusabsorption. In I. H. Scheinberg (Editor): Infant Metabolism. S. 89 New York: Macmillan Company 1956.

Stearns, G.: The significance of the retention ratio of calcium phosphorus in infants and children. Amer. J. Dis. Child. **42**, 749 (1931).

Willi, H.: Zur Prophylaxe der Frühgeborenenrachitis. Helv. paediat. Acta **14**, 351 (1959).

Professor Dr. O. Hövels, Universitäts-Kinderklinik, Erlangen, Loschgestraße 15

Die „larvierte Psychotherapie" der Enuresis nocturna mit nach Dr. Traeber, Heilgerät DBP 827696 (kassenüblich)
Reflexbildend durch konsequentes sofortiges Wecken
Hendrika M. Traeber KG., Düsseldorf, Klever Straße 66
Ruf 44 56 20 (9–10 Uhr)

Uroflex

Kinderarzt
Dr. Schede's Kindersanatorium
„Klaus-Andreas-Heim"
(17 b) Ühlingen, Breitwiesenhof, südl. Hochschwarzw. 659–950 m.
35 Kd. 0—13 J., Unterricht.
Ständ. kinderfachärztl. Betreuung i. Haus. Hallenschwimmbad

Einführung in die Physiologie des Menschen

Von HERMANN REIN†

Dreizehnte und vierzehnte neubearbeitete Auflage

Herausgegeben von Dr. MAX SCHNEIDER,

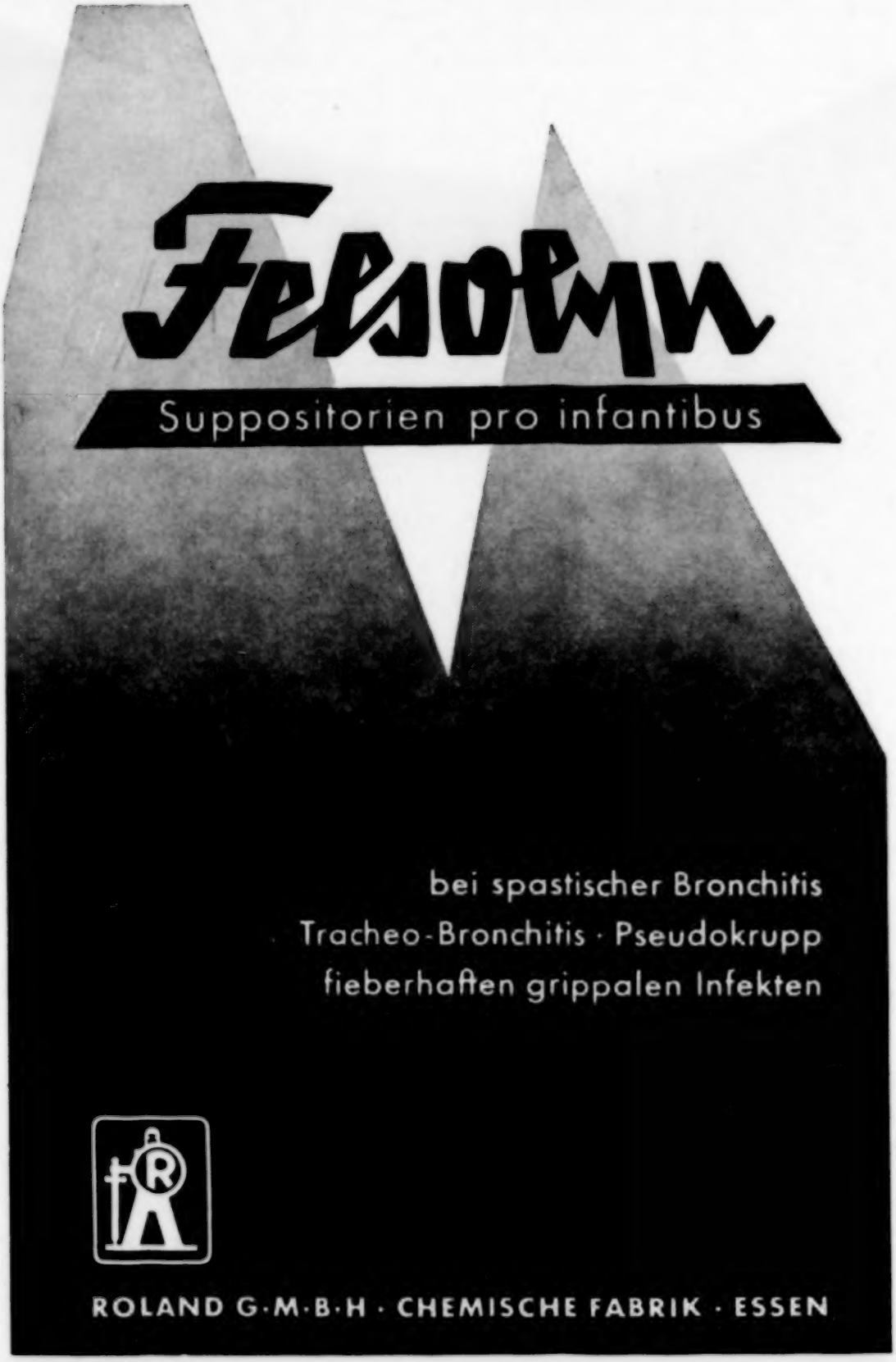
o. Professor der Physiologie, Direktor des Instituts für normale und pathologische Physiologie der Universität Köln

Mit 493 Abbildungen. XII, 765 Seiten Gr.-8°. 1960. Ganzleinen DM 59,60

INHALTSÜBERSICHT

Die sogenannte vegetative Physiologie: Blut. Herz. Blutkreislauf. Atmung. Energiehaushalt. Wärmehaushalt. Ernährung. Verdauung. Niere. Salz-Wasserhaushalt. Stofftransport. Drüsen mit innerer Sekretion · Die sogenannte animalische Physiologie: Peripheres Nervensystem. Muskel. Rückenmark. Peripheres vegetatives Nervensystem. Hirnstamm. Zwischenhirn und Stammganglien. Kleinhirn. Großhirn · Die Physiologie der Sinnesorgane: Allgemeine Sinnesphysiologie. Die somato-viscerale Sensibilität. Der Geschmackssinn. Der Geruchssinn. Das Gehör. Der Gesichtssinn. Sachverzeichnis.

SPRINGER-VERLAG · BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG



Der Inlandsauflage dieses Heftes liegt ein Prospekt bei der Firma Dr. Mann, Berlin

Verantwortlich für den Anzeigenteil: Günter Holtz, Berlin-Wilmersdorf, Heidelberger Platz 3. Druck J. P. Peter, Gebr. Holstein, Rothenburg ob der Tauber. — Springer-Verlag, Berlin · Göttingen · Heidelberg. — Printed in Germany